



ISSN 2226-1230 (Print)
ISSN 2413-4260 (Online)

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE

T. VII, № 2(23), 2017



Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»
Всеукраїнська громадська організація
«Асоціація неонатологів України»



ISSN 2226-1230 (Print)
ISSN 2413-4260 (Online)

Том VII, №2(24), 2017

DOI: 10.24061/2413-4260.VII.2.24.2017

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

Щоквартальний медичний науково-практичний журнал Свідоцтво про державну реєстрацію
Видається з 2011 р. Серія КВ №18106-6906 від 2.09.2011 р.

Засновники: Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»
Всеукраїнська громадська організація «Асоціація неонатологів України»

Рішенням Атестаційної колегії Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України №893 від 04.07.2013 р. видання внесено до Переліку наукових фахових видань України, рекомендованих для публікації результатів дисертаційних робіт.

Журнал включений у каталоги та наукометричні бази: "Українські наукові журнали", Національна бібліотека імені В.І.Вернадського, "Международная редакция", Українська науково-освітня телекомунікаційна мережа "УРАН", Open Journal Systems (OJS), Google Scholar, WorldCat, eLIBRARY, Science library index, Directory of Research Journals Indexing, SmartPress, VuzLib, CrossRef

НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА медичинський науково-практичний журнал NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE medical scientific journal

Key title: Neonatologîâ, hirurgiâ ta perinatal'na medicina (Online)
Abbreviated key title: Neonatol. hir. perinat. med. (Online)

ГОЛОВНІ РЕДАКТОРИ:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – д.м.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувач відділення неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», Президент Всеукраїнської громадської організації «Асоціація неонатологів України», заслужений лікар України
Бойчук Тарас Миколайович – д.м.н., професор, ректор Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»

Заступники головного редактора:

Іващук О.І. – д.м.н., професор, проректор з наукової роботи та міжнародних відносин Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»
Годованець Ю.Д. – д.м.н., професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»

Наукові консультанти:

Антипкін Ю.Г. – академік НАМН України, д.м.н., професор, директор ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»
Резніков О.Г. – член-кореспондент НАН, академік НАМН України, д.м.н., професор, завідувач відділом ендокринології репродукції і адаптації ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Гречанина О.Я. – член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, директор Українського інституту клінічної генетики ВДНЗ «Харківський державний медичний університет МОЗ України»
Дронова В.Л. – д.м.н., перший заступник директора з науково-організаційної роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»
Шунько С.С. – д.м.н., професор, завідувач кафедри неонатології НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний позаштатний неонатолог МОЗ України
Горбатюк О.М. – д.м.н., професор кафедри дитячої хірургії НМАПО ім. П.Л. Шупика
Задорожна Т.Д. – д.м.н., професор, завідувач лабораторії патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»

Наукові редактори розділів журналу:

неонатологія – **Клименко Т.М.**, д.м.н., професор
неонатальна хірургія – **Лосєв О.О.**, д.м.н., професор
акушерство та гінекологія – **Юзько О.М.**, д.м.н., професор
пренатальна діагностика – **Лук'янова І.С.**, д.м.н., професор
педіатрія – **Нечитайло Ю.М.**, д.м.н., професор
медична генетика – **Горovenko Н.Г.**, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор
клінічна фармакологія, патофізіологія – **Ципкун А.Г.**, д.м.н., професор
патоморфологія – **Давиденко І.С.**, д.м.н., професор
етика, деонтологія, перинатальна психологія – **Чебан В.І.**, д.м.н., професор

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

НЕОНАТОЛОГІЯ:

Амбалаванан Н. (м. Бірмінгем, США)
Батман Ю.А. (м. Київ, Україна)
Дессі А. (м. Кальярі, Італія)
Добрянський Д.О. (м. Львів, Україна)
Коржинський Ю.С. (м. Львів, Україна)
Курліна Т.В. (м. Київ, Україна)
Куртяну А.М. (м. Кишинев, Республіка Молдова)
Мавропуло Т.К. (м. Дніпропетровськ, Україна)
Мазманян П.А. (м. Єреван, Вірменія)
Павлишин Г.А. (м. Тернопіль, Україна)
Полін Р. (м. Нью-Йорк, США)
Похилько В.І. (м. Полтава, Україна)
Редько І.І. (м. Запоріжжя, Україна)
Рейтерер Ф. (м. Грац, Австрія)
Ріга О.О. (м. Харків, Україна)
Чуйко М.М. (м. Львів, Україна)
Яблонь О.С. (м. Вінниця, Україна)
Ященко Ю.Б. (м. Київ, Україна)

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

Боднар О.Б. (м. Чернівці, Україна)
Гулієв Ч.Б. (м. Баку, Азербайджан)
Давиденко В.Б. (м. Харків, Україна)
Караваєва С.О. (м. Санкт-Петербург, Росія)
Кривченя Д.Ю. (м. Київ, Україна)
Левицька С.А. (м. Чернівці, Україна)
Лосєв О.О. (м. Одеса, Україна)
Македонський І.О. (м. Дніпропетровськ, Україна)
Микиєв К.М. (м. Бишкек, Киргизстан)
Немілова Т.К. (м. Санкт-Петербург, Росія)
Фофанов О.Д. (м. Івано-Франківськ, Україна)

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

Андрієць О.А. (м. Чернівці, Україна)

Абрамян Р.А. (м. Єреван, Вірменія)
Авраменко Т.В. (м. Київ, Україна)
Багірова Х.Ф. (м. Баку, Азербайджан)
Венцківський Б.М. (м. Київ, Україна)
Воробйова І.І. (м. Київ, Україна)
Бойчук А.В. (м. Тернопіль, Україна)
Паращук Ю.С. (м. Харків, Україна)
Гнатко О.П. (м. Київ, Україна)
Грищенко О.В. (м. Харків, Україна)
Громова А.М. (м. Полтава, Україна)
Дубосарська З.М. (м. Дніпропетровськ, Україна)
Жук С.І. (м. Київ, Україна)
Маркін Л.Б. (м. Львів, Україна)
Назаренко Л.Г. (м. Харків, Україна)
Лонгфорд Н.Т. (м. Лондон, Великобританія)
Окоєв Г.Г. (м. Єреван, Вірменія)
Папіташвілі О.М. (м. Тбілісі, Грузія)
Пирогова В.І. (м. Львів, Україна)
Потапов В.О. (м. Дніпропетровськ, Україна)
Резніченко Г.І. (м. Запоріжжя, Україна)
Сімоков В.В. (м. Луганськ, Україна)
Тихоненко І.В. (м. Мінськ, Білорусь)
Хомасурідзе А.Г. (м. Тбілісі, Грузія)
Чайка В.К. (м. Донецьк, Україна)

ПЕДІАТРІЯ:

Аряєв М.Л. (м. Одеса, Україна)
Боконбаєва С.Д. (м. Бишкек, Киргизія)
Гончарь М.О. (м. Харків, Україна)
Денисова М.Ф. (м. Київ, Україна)
Котова Н.В. (м. Одеса, Україна)
Квашніна Л.В. (м. Київ, Україна)
Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)
Кривоустов С.П. (м. Київ, Україна)

Крючко Т.О. (м. Полтава, Україна)
Поліщук М.І. (м. Чернівці, Україна)
Сенаторова Г.С. (м. Харків, Україна)
Сміян І.С. (м. Тернопіль, Україна)
Сокольник С.В. (м. Чернівці, Україна)
Сорокман Т.В. (м. Чернівці, Україна)
Шадрін О.Г. (м. Київ, Україна)

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА:

Арбузова С.Б. (м. Донецьк, Україна)
Веропотвелян М.П. (м. Кривий Ріг, Україна)
Галаган В.Д. (м. Київ, Україна)
Гнатейко О.З. (м. Львів, Україна)
Ластівка І.В. (м. Чернівці, Україна)
Тимченко О.І. (м. Київ, Україна)

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ, ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

Алієв М.Х. (м. Баку, Азербайджан)
Геліашвілі Т.С. (м. Тбілісі, Грузія)
Геруш І.В. (м. Чернівці, Україна)
Гоженко А.І. (м. Одеса, Україна)
Заморський І.І. (м. Чернівці, Україна).
Мислицький В.Ф. (м. Чернівці, Україна)
Роговий Ю.С. (м. Чернівці, Україна)
Ткачук С.С. (м. Чернівці, Україна)
Ходоровський Г.І. (м. Чернівці, Україна)

ПАТОМОРФОЛОГІЯ

Кривецький В.В. (м. Чернівці, Україна)
Макар Б.Г. (м. Чернівці, Україна)
Марковський В.Д. (м. Харків, Україна)
Ситнікова В.О. (м. Одеса, Україна)
Слободян О.М. (м. Чернівці, Україна)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

НЕОНАТОЛОГІЯ:

Воробйова О.В. (м. Київ, Україна)
Жданович О.І. (м. Київ, Україна)
Ковальова О.М. (м. Полтава, Україна)
Лінчевський Г.Л. (м. Донецьк, Україна)
Ліхачова А.С. (м. Харків, Україна)
Писарев А.О. (м. Київ, Україна)
Суліма О.Г. (м. Київ, Україна)
Тіщенко В.А. (м. Дніпропетровськ, Україна)
Шевченко Л.І. (м. Київ, Україна)

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ:

Боднар Б.М. (м. Чернівці, Україна)
Гончар В.В. (м. Київ, Україна)

Коноплицький В.С. (м. Вінниця, Україна)
Ксьонз І.В. (м. Полтава, Україна)
Пругула В.П. (м. Київ, Україна)
Руденко С.О. (м. Київ, Україна)
Сокольник С.О. (м. Чернівці, Україна)

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ:

Астахов В.М. (м. Донецьк, Україна)
Венцківська І.Б. (м. Київ, Україна)
Геряк С.М. (м. Тернопіль, Україна)
Каліновська І.В. (м. Чернівці, Україна)
Макарчук О.М. (м. Івано-Франківськ, Україна)
Тучкіна І.О. (м. Харків, Україна)
Щербина М.О. (м. Харків, Україна)

ПЕДІАТРІЯ:

Безкаравайний Б.О. (м. Луганськ, Україна)
Починок Т.В. (м. Київ, Україна)
Терещенко А.В. (м. Київ, Україна)
Траверсе Г.М. (м. Полтава, Україна)

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ, ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

Косуба Р.Б. (м. Чернівці, Україна)
Регада М.С. (м. Львів, Україна)

ПАТОМОРФОЛОГІЯ

Решетнікова О.С. (м. Луганськ, Україна)
Купріянова Л.С. (м. Харків, Україна)
Сорокіна І.В. (м. Харків, Україна)

*Рекомендовано Вченою радою Вищого державного навчального закладу України
«Буковинський державний медичний університет»
Протокол № 8 від 23 лютого 2017 року*

ВИДАВЦІ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»
Всеукраїнська громадська організація «Асоціація неонатологів України»

РЕДАКЦІЯ

Товариство з обмеженою відповідальністю «РА «Дольче Віта»,

директор Шейко Ірина Петрівна

Адреса: м. Київ, вул. Інститутська 24/7, оф. 11

код ЄДРПОУ 37905676

№ свідоцтва платника ПДВ 200007843, ІПН 379056726511

Контактний телефон: +38 (044) 3313822

e-mail: neonatologya@mail.ru

Розрахунковий рахунок 26001060743841 в КГРУ ПАТ «КБ «Приват Банк», МФО 321842

Передплатний індекс: 89773.

Адреса для листування: 58002, Чернівці, площа Театральна, 2,

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»

д.м.н., професору Годованець Ю.Д.

Контактні телефони: +38(050)6189959

E-mail: godovanets.yul@yandex.ua

Повнотекстова версія журналу представлена на сайті: <http://www.bsmu.edu.ua/>; <http://www.neonatology.com.ua>

Усі статті рецензовані. Розмноження та копіювання опублікованих матеріалів допускається лише з письмового дозволу редакції.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

© Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»

© Всеукраїнська громадська організація «Асоціація неонатологів України»



Шановні колеги!

З нагоди Вашого професійного свята - Дня медичного працівника прийміть наші найщиріші вітання!

За доброю традицією у третю неділю червня відзначається День медичного працівника - одне з небагатих свят, яке не втратило свого значення через політичні або економічні мотиви.

Бажаю вам міцного здоров'я, балгополуччя, родинного затишку, професійних успіхів і людської поваги. Нехай Ваша віра і впевненість направляє всі зусілля на допомогу хворим задля збереження життя і зміцнення здоров'я населення України. А ваша щоденна сумлінна, наполеглива і нелегка праця повернеться до вас сторицею.

Зі святом Вас! Щастя і добра!

*Головний редактор
Ректор Вищого державного
навчального закладу
України «Буковинський державний
медичний університет»
доктор медичних наук, професор
Бойчук Тарас Миколайович*

*Головний редактор,
Заступник директора з перинатальної медицини
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
та гінекології НАМН України»,
Президент Асоціації неонатологів України,
доктор медичних наук, професор
Знаменська Тетяна Костянтинівна*

ЗМІСТ

*Т.К. Знаменська, Л.І. Нікуліна,
Н.Г. Руденко, О.В. Воробйова*
АНАЛІЗ РОБОТИ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ЦЕНТРІВ
У ВИХОДЖУВАННІ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ
ДІТЕЙ В УКРАЇНІ.....5

**РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ
ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ****НЕОНАТОЛОГІЯ**

*Ю.С. Коржінський, В.М. Здвижкова,
Ю.Р. Вайсберг, С.П. Лапоног*
НОВІ ГОРИЗОНТИ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЇ
СТРАТЕГІЇ: КРАНІОЦЕРЕБРАЛЬНА ГІПОТЕРМІЯ
В КОМБІНАЦІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ
РЕКОМБІНАТНОГО ЕРИТРОПОЕТИНУ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ З НЕОНАТАЛЬНОЮ
ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ.....12

І.І.Редько, О.М. Чакмазова, Р.В.Поздняков
ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ЦЕНТРАЛЬНОЇ
НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ
ПРИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНИХ ВІРУСНИХ
ІНФЕКЦІЯХ.....21

НЕОНАТАЛЬНА ХІРУРГІЯ ТА АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ

Романюк О.М.
СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ХІРУРГІЧНОГО
ЛІКУВАННЯ АОРТАЛЬНИХ ВАД
У НОВОНАРОДЖЕНИХ ТА НЕМОВЛЯТ
(ЛІТЕРАТУРНІ ДАНІ ТА ВЛАСНИЙ ДОСВІД).....26

С.А.Левецька
РФАРА-СИНДРОМ У ДІТЕЙ:
ВИДАЛЯТИ ЧИ ЗБЕРІГАТИ
МИГДАЛИКИ?.....32

М.О. Талько
ЗАСТОСУВАННЯ ЛІМФОТРОПНОЇ ПРОТИМІКРОБНОЇ
ТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ ГОСТРИХ ЛІМФАДЕНІТІВ
У ДІТЕЙ.....36

ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА

М.О.Щербина, Л.А.Вигівська
СТАН ІМУНІТЕТУ У ВАГІТНИХ З РЕЦИДИВУЮЧОЮ
ФОРМОЮ УРОГЕНІТАЛЬНОЇ ГЕРПЕТИЧНОЇ
ІНФЕКЦІЇ.....44

В.В. Бендас, Н.Д. Яковичук, В.Д. Мойсюк, С.В. Мойсюк
ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА
ВИДОВОГО СКЛАДУ
ПОРОЖНИНИ ПІХВИ
ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ І ТА ІІ ТИПІВ.....50

МОРФОЛОГІЯ І ПАТОМОРФОЛОГІЯ

О.В. Гарвасюк, І.С. Давиденко
ІМУНОГІСТОХІМІЧНА КІЛЬКІСНА ОЦІНКА
11-БЕТА-ГІДРОКСИСТЕРОЇД-ДЕГІДРОГЕНАЗИ
В СИНЦИТІОТРОФОБЛАСТІ
ПРИ ПЕРЕДЧАСНОМУ ДОЗРІВАННІ
ХОРИАЛЬНОГО ДЕРЕВА ПЛАЦЕНТИ
НА ФОНІ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ
АНЕМІЇ ВАГІТНИХ56

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

О.І. Задніпряна
СПІЛЬНІСТЬ ПАТОГЕНЕЗУ БЕЗПЛІДДЯ
ТА АКНЕ У ЖІНОК.....61

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

*О.В. Воробйова, Є.Є. Шуцько, Ю.П. Сюрха,
О.М. Бакаєва, С.Я. Старенька,
Т.В. Голота, А.С. Капишук, Ю.О. Макарова*
ПОРУШЕННЯ РИТМУ СЕРЦЯ У НОВОНАРОДЖЕНИХ.
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНОЇ
ПАРОКСИЗМАЛЬНОЇ ТАХІКАРДІЇ
У НОВОНАРОДЖЕНОГО.....68

CONTENTS

*T. K. Znamenskaya, L. I. Nikulina,
N.G. Rudenko, O.V. Vorobyova*
WORK ANALYSIS OF PERINATAL
CENTERS IN PRETERM INFANTS NURSING
IN UKRAINE.....5

**RESULTS THESIS
AND SCIENTIFIC - RESEARCH****NEONATOLOGY**

*Yu. Korzhynskyy, V. Zdvizhkova,
Yu.Vaysberh, S.Laponog*
NEW HORIZONS OF THE NEUROPROTECTIVE
STRATEGY: CRANIOCEREBRAL HYPOTHERMIA
IN COMBINATION WITH
THE USE OF RECOMBINANT
ERYTHROPOIETIN IN NEONATES
WITH NEONATAL ENCEPHALOPATHY.....12

I.I. Redko, O.M. Chakmazova, R.V. Pozdnyakov
FEATURES OF CENTRAL NERVOUS
SYSTEM DEFEAT IN NEWBORNS
WITH INTRAUTERINE
VIRAL INFECTIONS.....21

NEONATAL SURGERY AND ANESTHESIOLOGY

A.N. Romaniuk
MODERN APPROACHES
IN THE AORTIC
VALVE SURGERY
IN NEWBORN AND INFANTS.....26

S.A.Levytska
PFAPA-SYNDROME
IN CHILDREN: SHOULD WE REMOVE
OR SAVE THE TONSILS?.....32

M.O. Talko
LYMPHOTROPIC ANTIBACTERIAL THERAPY
IN THE TREATMENT OF ACUTE LYMPHADENITIS
IN CHILDREN.....36

PERINATAL MEDICINE

N. A. Shcherbina, L. A. Vygivska
STATE OF IMMUNITY IN PREGNANT
WITH RECURRENT FORMS OF UROGENITAL
HERPES INFECTION44

V.V. Bendas, N.D. Yakovychuk, V.D. Moysyuk, S.V. Moysyuk
COPMPERATIVE CHARECTERISTICS
OF SPECIES COMPOSITION OF VAGINAL
CAVITY OF WOMEN WITH INFERTILITY
OF TYPE I AND II.....50

MORPHOLOGY AND PATHOMORPHOLOGY

O.V. Garvasiuk, I.S. Davydenko
11B-HYDROXYSTEROID-DEHYDROGENASE
IMMUNOHISTOCHEMICAL QUANTITATIVE
EVALUATION IN SYNTCYTIOTROPHOBLAST
OF PRETERM MATURING OF CHORIAL
PLACENTAL TREE AGAINST
IRON-DEFICIENCY ANEMIA OF GRAVIDAS
IN GESTATIONAL ASPECT.....56

ANALYTICAL REVIEWS

O. I. Zadnipryanaya
GENERALITY OF THE PATHOGENESIS OF INFERTILITY
AND ACNE IN WOMEN.....61

CASES FROM PRACTICE

*O.V. Vorobiova, Ie.Ie.Shunko, Yu.P. Siurkha1,
O.M. Bakaieva, S.Ia. Starenka,
T.V. Holota, A.S. Kapshuk, Yu.O. Makarova*
CARDIAC ARRHYTHMIAS IN INFANTS.
CLINICAL CASE OF THE PAROXYSMAL
SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA
IN NEWBORNS.....68

*О.О. Костюк, Л.В. Ніконова, О.В. Барановська,
А.О. Трохименко*
НЕЙРОБЛАСТОМА У НОВОНАРОДЖЕНОЇ ДИТИНИ
(КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК).....76

*O. Kostiuk, L. Nikonova, O. Baranovska,
A. Trokhymenko*
NEUROBLASTOMA OF NEWBORN BABY
(CLINICAL CASE).....76

**РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ
В ПРАКТИЧНУ НЕОНАТОЛОГІЮ**

**RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION
INTO PRACTICAL NEONATOLOGY**

УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ
ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) ТА ТРЕТИННОЇ
(ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) МЕДИЧНОЇ
ДОПОМОГИ «ЕНТЕРАЛЬНЕ ХАРЧУВАННЯ
НЕДОНОШЕНИХ НЕМОВЛЯТ».....81

UNIFIED CLINICAL PROTOCOL
SECONDARY (SPECIALIZED) AND TERTIARY
(HIGHLY SPECIALIZED) MEDICAL
HELP «ENTERAL NUTRITION
PRETERM INFANTS».....81

ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ
ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ
В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ,
ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА
МЕДИЦИНА».....120

REQUIREMENTS FOR REGISTRATION
TO SUBMIT PUBLICATIONS TO THE
MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL
«NEONATOLOGY, SURGERY
AND PERINATAL MEDICINE».....120

Т.К. Знаменська, Л.І. Нікуліна,
Н.Г. Руденко*, О.В. Воробйова

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
і гінекології НАМН України»,
ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України»
(м.Київ, Україна)

Резюме. Сучасним лікувальним закладом, що об'єднує всі етапи надання висококваліфікованої допомоги матерям і новонародженим, є Перинатальний центр. Створення системи регіональних перинатальних центрів є всесвітньо визнаним шляхом зниження перинатальних втрат, частоти формування хронічної захворюваності та інвалідності в Україні. У статті розглянуто та проаналізовано досвід роботи перинатальних центрів за 2014 – 2016 роки, основні проблеми та пропозиції щодо підвищення ефективності надання медичної допомоги новонародженим в перинатальних центрах в Україні.

Ключові слова: перинатальна допомога; перинатальний центр; вагітні жінки; новонароджений; передчасно народжені діти.

В Україні з 2010 року створена та продовжує розвиватися єдина трьохетапна система надання медичної допомоги доношеним і передчасно народженим новонародженим з перинатальною патологією, до складу якої входять спеціалізовані акушерські стаціонари з відділеннями інтенсивної терапії новонароджених, виїзні реанімаційні бригади, відділення інтенсивної терапії та патології новонароджених, кабінети катамнезу, відділення постінтенсивного догляду та лікування дітей з перинатальною патологією, відділення хірургічної допомоги новонародженим та інші відділення. У ролі сучасного лікувального закладу, що об'єднує всі етапи надання висококваліфікованої допомоги матерям і новонародженим, виступає Перинатальний центр (ПП) [5,12,15].

Створення перинатальних центрів в Україні відбувається в рамках реформування перинатальної допомоги (РПД), яка здійснюється на виконання Указу Президента від 12.03.2010 року щодо впровадження програми економічних реформ на 2010-2014 роки, яким передбачена модернізація системи третинної (високоспеціалізованої) медичної у тому числі перинатальної допомоги, та створення перинатальних центрів другого рівня перинатальної допомоги [3,9,10].

У відповідності до концепції, затвердженої наказом МОЗ України від 02.02.2011 року № 52 «Про затвердження концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги та плану реалізації заходів концепції», РПД повинна розглядатися як складова реформи галузі охорони здоров'я в цілому, а її метою є зниження материнської, перинатальної та малюкової захворюваності, інвалідності та смертності в Україні шляхом структурної реорганізації системи надання медичної допомоги жінкам під час вагітності та пологів, а також їх новонародженим дітям, підвищення рівня доступності та якості пологової допомоги, її безпечності та економічного використання ресурсів [1,8,9,14].

Нині вже створена нормативно-правова база регіоналізації перинатальної допомоги (РПД), шляхи практичної реалізації трьохрівневої системи перинатальної допомоги та інструменти мо-

ніторингу і оцінки (МіО) її повноти та ефективності. У ході впровадження РПД, за підтримки міжнародних організацій, розроблена та впроваджена система алгоритму ведення жінок та новонароджених з перинатальним ризиком, стратегія підготовки медичного персоналу для роботи в перинатальних центрах з питань перинатального догляду та виходжування новонароджених з дуже малою і надзвичайно малою масою тіла при народженні [2,10,12,18].

Неодмінною умовою забезпечення регіоналізації перинатальної допомоги є наступне організаційне забезпечення:

- створення в кожному регіоні організаційної структури трирівневої системи надання перинатальної допомоги за рахунок розподілу акушерських стаціонарів на рівні перинатальної допомоги,

- приведення організаційної структури трьохрівневої системи надання перинатальної допомоги у відповідність із територіальною потребою з урахуванням географічної доступності, кадрових і матеріально-технічних можливостей закладів перинатальної допомоги, наявного на території числа вагітних жінок з різним ступенем ризику перинатальної патології та смертності;

- розробка територіальних схем руху (маршрутів) вагітних, породіль, родиль і новонароджених з ризиком материнської та перинатальної смертності в заклади перинатальної допомоги відповідного рівня [3,10,14].

На сьогодні в Україні діє 11 високоспеціалізованих перинатальних центрів III рівня, оснащених за європейськими стандартами, які надають допомогу найскладнішому контингенту вагітних, родиль, породіль та їх новонародженим. Ще одне їх завдання – виходжувати дітей з низькою та екстремально низькою масою тіла (саме ця категорія здебільшого «формує» високий показник малюкової смертності в нашій державі) [15,16,17].

Ключовою проблемою зменшення перинатальних втрат є створення можливостей для виходжування дітей з дуже малою масою тіла при народженні, адже саме з ними пов'язана приблизно половина всіх випадків перинатальних втрат. Крім

того, діти, що народилися з дуже малою масою тіла, складають групу ризику щодо розвитку захворювань, що формують показники інвалідності [11,13,15].

Виходжування – це комплекс заходів щодо створення оптимальних умов лікування та догляду для новонароджених, що забезпечують зниження ризику розвитку ускладнень і смерті дитини. У цей комплекс входять як організаційні, так і терапевтичні рішення [2,4].

За останні роки за даними ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України» частота передчасних пологів в Україні коливається у межах 5,3% в 2012 році та 5,8% - у 2016 році та немає тенденцію до зниження. Розподіл народжених живими за масою тіла при народженні при терміні вагітності з 22 тижнів у закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України з 2012 по 2016 роки представлено на малюнку 1 в абсолютних числах та в таблиці 1 у відсотках.

За 2012 - 2016 роки у структурному розподілу немовлят, народжених живими за масою тіла при народженні сталися наступні зміни: збільшилась питома вага немовлят, народжених з низькою (менше 1500 г) і проміжною (1500 - 2499 г) вагою, зменшилась питома вага немовлят з нормальною (2500 г і більше) вагою тіла при народженні.

В Україні розроблено систему комплексного етапного спостереження вагітних з екстрагенітальною патологією за принципами європейської перинатальної медицини. Стало можливим забезпечення нормального перебігу вагітності та пологів без ускладнень у жінок з екстрагенітальними захворюваннями (серцево-судинними, цукровим діабетом, тяжкими хворобами печінки, нирок), які

є найчастішими причинами материнської смертності. Для досягнення позитивних результатів потрібно, щоб ці пацієнтки перебували під наглядом фахівців з першого дня вагітності і протягом всієї вагітності. Більше того, їм потрібно проводити прегравідарну підготовку. Впровадження розробок з профілактики невиношування вагітності в Україні підвищило ефективність такої підготовки.

Світовий досвід свідчить, що близько 17-20% пологів потребують вчасного лікування як акушерських, так і неонатальних проблем в умовах ЗПД III рівня. В Україні цей показник у 2016 році становив 18,9% із суттєвою різницею в розрізі регіонів – від 0,0% у Волинській, Закарпатській, Чернігівській областях, 0,8% у Миколаївській, 7,8% у Черкаській до 46,8% у Чернівецькій, 37,6% у Харківській, 35,1% у Сумській областях. При цьому, корелятивний зв'язок між частотою показників ускладнених пологів і розроджень вагітних у ЗПД III рівня відсутній.

Отримані дані свідчать про недостатньо налагоджене функціонування регіональної перинатальної допомоги стосовно розподілу розроджень узалежності від оснащення ЗПД різних рівнів медичним устаткуванням.

Концентрація вагітних з високим ризиком передчасних пологів на III рівень перинатальної допомоги дозволяє забезпечити надання їх новонародженим адекватної допомоги. Діти з екстремально низькою масою тіла при народженні, які народилися у перинатальних центрах III рівня, особливо з великим об'ємом таких пологів, у наступному демонструють кращі короткострокові результати, ніж малюки, які транспортувалися у такі центри після народження [12,13].

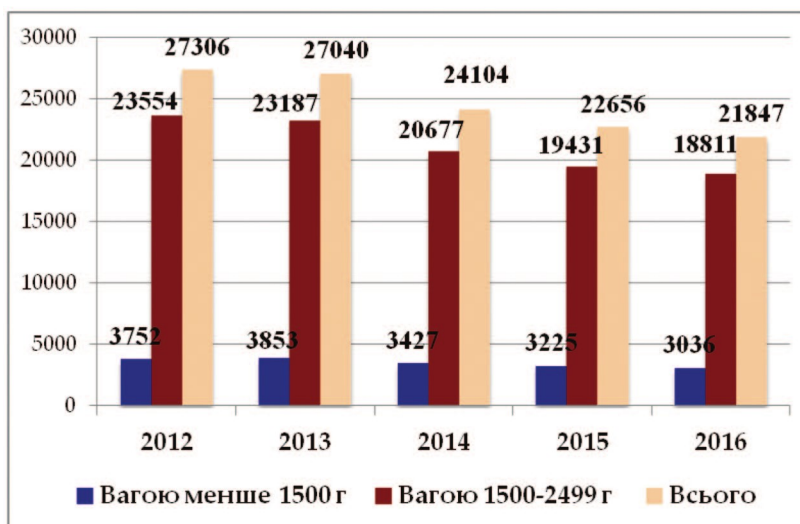


Рис 1. Розподіл народжених живими за масою тіла при народженні при терміні вагітності з 22 тижнів у закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України, за 2012 - 2016 рр., в абс.ч.

Згідно переліку показань до направлення вагітних у заклади перинатальної допомоги (ЗПД) III рівня відносяться передчасні пологи в терміні 22 - 24 тижні вагітності, масою тіла при народженні до 1500 г, а до ЗПД II рівня – передчасні пологи в терміні 35 - 36 тижнів. За даними проекту MOSAIC – організація акушерської допомоги при вкрай передчасних пологах в Європі – частка новонароджених з малою та дуже малою масою тіла,

що народилися у відділеннях III рівня допомоги, становила від 63% у Данії та Польщі до 80% в Бельгії, Німеччині, Італії та інших країнах, а за даними мета аналізу досліджень регіоналізації перинатальної допомоги дітям з дуже малою масою тіла при народженні у ЗПД III рівня п'яти штатів США було сконцентровано $\geq 90\%$ новонароджених з масою тіла при народженні ≤ 1500 г [2,6,7,11].

Що ж відбувається в Україні? Так, у 2014 - 2016

роках в ЗПД III рівня вдалося сконцентрувати народження від 59,0% до 64,5% новонароджених масою тіла при народженні 500 - 999 г та від 52,4% до 53,9% масою тіла 1000 - 1499 г. При цьому в умовах ЗПД I рівня, що не забезпечують постійну підтримку висококваліфікованого рівня медичних працівників, народжується 10,1% немовлят з надзвичайно малою масою тіла при народженні (500 - 999 г) і 16,8% з масою тіла 1000 - 1499 г.

У відповідності до маршрутів пацієнтів вагітні з передчасними пологами в терміні 35-36 тижнів підлягають розродженню у ЗПД II рівня. За даними МіО у 2014 - 2016 роках у ЗПД II рівня було народжено 42,8 - 37,8 % немовлят з масою тіла при народженні 1500 - 2499 г, а у ЗПД III рівня - 33,0- 33,3%. Таким чином 75,8 - 71,1% новонароджених з малою, 1500 -2499 г, масою тіла при народженні були забезпечені спеціалізованою і високоспеціалізованою перинатальною допомогою, а 24,3% - 28,9% – лише базовою перинатальною допомогою в умовах ЗПД I рівня.

Важливим компонентом регіоналізації перинатальної допомоги є виявлення вродженої і спадкової патології плода, оскільки їх елімінація в I і II триместрах вагітності сприяє зниженню малюкової і перинатальної смертності, а виявлення вад розвитку, що підлягають хірургічній корекції, вимагає цілеспрямованого вибору акушерського стаціонару для розродження вагітної жінки. Доведено, що вроджені вади новонароджених, поряд з багатьма іншими причинами і детермінантами вроджених розладів, надалі негативно впливають на здоров'я дітей, що вижили в неонатальному періоді [7,13,18].

Своєчасна і якісна пренатальна діагностика вроджених вад у плода дозволяє сконцентрувати таких вагітних у ЗПД III рівня і при необхідності здійснити ранню постнатальну, у тому числі, і хірургічну корекцію тих чи інших аномалій, а також, ранню реабілітацію враховуючи високий ризик дитячої інвалідності. Всього у 2014 – 2016 роках в ЗПД III рівня народилось відповідно 35,1 - 33,5% новонароджених з вродженими вадами розвитку з різницею цього показника від 9,4% у Черкаській, 20,4% у Кіровоградській, до 67,2% у Полтавській, 62,9% у Харківській областях і в цілому роботу стосовно забезпечення доступності високоспеціалізованої медичної допомоги цим контингентам новонароджених можна оцінити позитивно.

Складовою регіональної системи перинатальної допомоги в Україні, яка наприкінці XIX сторіччя віднесена до стандарту перинального догляду, є транспортування вагітних жінок і новонароджених з групи високого перинатального ризику з однієї лікарні до іншої. За даними МіО РПД, транспортування вагітних жінок і новонароджених здійснюється спеціально обладнаними бригадами в усіх пілотних регіонах.

Визнано, що частота переведень залежить як від кількості малопотужних ЗПД, так і від наявності та виконання маршрутів пацієнтів. Всього у 2014 році у ЗПД III рівня і інші заклади третинної медичної допомоги було переведено 7,0 тис. вагітних (роділь, породіль), що становило 1,7% від загальної кількості пацієнток, у 2015 році - 6,1 тис. (1,6%), а у 2016 році - 7,8 тисю (2,2%).

Підвищення якості та доступності перинатальної допомоги неможливо без раціонального вико-

ристання існуючої системи надання медичної допомоги жінкам репродуктивного віку, вагітним, роділлям, породіллям, новонародженим; створення умов для виходжування дітей з малою та дуже малою масою тіла при народженні, що сприятиме зниженню материнської, перинатальної і малюкової смертності та попередженню дитячої інвалідності.

Наразі в економічно розвинених країнах зниження перинатальної й малюкової смертності відбувається, у першу чергу, за рахунок підвищення якості медичної допомоги дітям з дуже малою масою тіла. За даними ВООЗ у економічно розвинених країнах виживання новонароджених у перші 168 годин життя з масою тіла при народженні 500 - 999 г складає 30,0%, а новонароджених з масою тіла при народженні 1000 - 1499 г – 70,0% [4,12,13]. Виживання дітей з дуже малою масою тіла при народженні в США, Японії і більшості країн Західної Європи досягло 80 і 95% відповідно [7,11,15].

За даними МіО РПД в цілому в Україні виживання у перші 168 годин життя новонароджених з дуже малою масою тіла при народженні у 2014, 2015 і 2016 роках мало тенденцію до збільшення і становило відповідно: у новонароджених з масою тіла при народженні 500 - 999 г - 64,2%, 63,0% і 66,7%, а з масою тіла 1000 - 1499 г - 90,1%, 91,3% і 92,5%.

Доведено, що виживання новонароджених залежить як від маси тіла при народженні, так і від рівня кваліфікації медичних працівників та оснащення медичним обладнанням закладів перинатальної допомоги. Найнижчий рівень виживання новонароджених має бути в закладах первинного рівня перинатальної допомоги, найвищий – у ЗПД III рівня, що підтверджено даними моніторингу [6,18].

Упродовж усіх років моніторингу виживання новонароджених з масою тіла при народженні 500 - 999 г було найвищим у ЗПД II рівня.

Виживання новонароджених із масою тіла при народженні 1000 - 1499 г у 2014 році становило відповідно 76,0% у ЗПД I рівня, 89,7% у ЗПД II рівня і 90,5% і у ЗПД III рівня, у 2015 році – 86,3%, 92,2%, 92,0%, а у 2016 – 88,0%, 93,4% і 93,4% (рис.2).

Потенційні проблеми з інтерпретацією отриманих результатів виживання новонароджених у ЗПД I, II і III рівнів, вірогідно, можуть бути спричинені некоректністю даних реєстрації живонароджень з надзвичайно малою масою тіла при народженні у ЗПД I і II рівнів та недостатньою оснащеністю ЗПД III рівня лікувально-діагностичною апаратурою. Останнє підтверджується тим, що якщо в цілому у 2016 році у ЗПД III рівня виживання новонароджених з масою тіла при народженні 500 - 999 г становило 65,0%, то у перинатальних центрах III рівня, створених за сприянням Національного проекту «Нове життя – нова якість охорони материнства і дитинства» і достатньо оснащених високотехнологічною лікувально-діагностичною апаратурою - 70,1%, а з масою тіла 1000 - 1499г - 93,4% і 95,5% відповідно.

Ефективність регіоналізації перинатальної допомоги вивчалася і за даними материнських перинатальних і неонатальних втрат, які є основними критеріями якості та рівня організації роботи перинатальних закладів, ефективності впровадження наукових досягнень у практику охорони здоров'я і водночас інтегруючим показником здоров'я жінок репродуктивного віку. За даними закладів охорони здоров'я, що перебувають

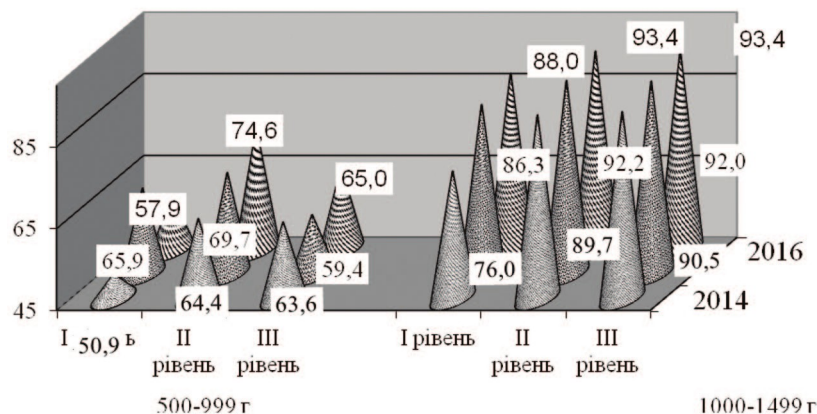


Рис 2. Залежність виживання новонароджених у перші 168 годин життя від маси тіла при народженні та рівнів ЗПД 2014-2016 рр., %

у сфері управління МОЗ України, за 12 місяців 2016 року померло 77 жінок, смерть яких пов'язана з вагітністю, в той час як у 2015 році – 73 жінки.

При ефективному методичному регулюванні організації перинатальної допомоги основна частка материнських втрат повинна концентруватися у закладах охорони здоров'я третинного рівня. У ціло-

му, рівень материнської смертності за даними МіО РПД становив 12,6 на 100 тис. народжених живими у 2014 році і 12,8 у 2015 році і 13,0 у 2016 році.

Одними з основних показників, які рекомендує ВООЗ для оцінки якості надання акушерської і неонатологічної допомоги, є перинатальна і неонатальна смертність (табл. 2).

Таблиця 1

Розподіл народжених живими за масою тіла при народженні при терміні вагітності з 22 тижнів у закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України, за 2012-2016 рр., у %.

Вага тіла при народженні	2012	2013	2014	2015	2016
- менше 1500 г	0,73	0,78	0,77	0,66	0,65
-1500-2499 г	4,58	4,67	4,65	4,82	4,91
- 2500 г і більше	94,69	94,56	94,59	94,52	94,42

Таблиця 2

Динаміка перинатальної та неонатальної смертності (на 1000 народжених живими і мертвими) за даними МіО РПД з 2014 по 2016 роки

Показник	Перинатальна смертність (на 1000 народжених живими і мертвими)			Неонатальна смертність (на 1000 народжених живими)		
	2014 р.	2015 р.	2016 р.	2014 р.	2015 р.	2016 р.
Україна	8,6	8,5	8,2	3,4	3,1	3,1

Аналіз показника перинатальної смертності дає можливість визначити проблеми у наданні медичної допомоги жінкам до запліднення, під час вагітності та пологів. Перинатальна смертність, як правило, обумовлена її високим рівнем серед народжених з низькою та дуже низькою масою тіла при народженні та залежить переважно від стану здоров'я жінок до запліднення. Для зниження цього показника необхідна розробка заходів щодо покращення медичного обслуговування, пренатальної діагностики, профілактики, раннього виявлення та своєчасного лікування екстрагенітальної патології у дівчаток до 17 років і жінок фертильного віку.

Рівень антенатальної та інтранатальної смертності дітей з масою тіла при народженні більше

1500 г залежить від рівня надання медичної допомоги вагітним, роділлям та плодам. Для цього необхідно розробляти заходи щодо покращення медичного обслуговування вагітних у жіночих консультаціях та акушерських стаціонарах під час пологів.

Рівень пропорційного показника постнатальної смертності новонароджених з масою тіла при народженні більше 1500 г залежить, в основному, від якості надання медичної допомоги в неонатологічних стаціонарах.

За даними МіО РПД рівень перинатальних втрат у ЗПД має тенденцію до зниження і утримується на рівні 8,6 (2014 рік), 8,5 (2015 рік) та 8,2 (2016 рік) з коливанням цього показника у 2016 році від 5,2 - 6,5 у

м. Києві, Житомирській, Миколаївській і Хмельницькій областях до 10,2 - 11,7 у Дніпропетровській, Кіровоградській і Херсонській областях.

Рівень перинатальної смертності зростає із збільшенням рівня ЗПД. Така залежність була характерною для діяльності ЗПД у 2014 – 2015 роках. Проте у 2016 році коефіцієнт перинатальної смертності найнижчим (6,0) у ЗПД І рівня при 6,5 у ЗПД II рівня при 6,5 у ЗПД I рівня і 16,7 у ЗПД III рівня.

Рівень неонатальної смертності за даними моніторингу становив в цілому по ЗПД 3,4 на 1000 народжених живими у 2014 році і 3,1 у 2015 - 2016 роках. В цілому показник неонатальної смертності у 2016 році становив 1,9 у ЗПД I рівня, 2,0 у ЗПД II рівня і 8,0 у ЗПД III рівня.

Об'єктивним критерієм забезпечення маршрутів пацієнток з високим перинатальним ризиком є концентрація госпіталізації пацієнток з ризиком перинатальної патології у ЗПД III-го рівня, що зумовлює велику частку плідно-малюкових втрат у цих закладах. Очікується, що при ефективному методичному регулюванні організації перинатальної допомоги у регіоні, частка перинатальних і неонатальних втрат у ЗПД III-го рівня із їх загальної кількості в регіоні обслуговування повинна наблизитися до 60–70%.

У 2014 - 2016 роках частка перинатальних втрат у ЗПД III рівня в цілому в Україні становить 40,8 - 39,4 - 39,0%. У той час, як аналіз розподілу неонатальних втрат у ЗПД різних рівнів засвідчив, що цих втрат у ЗПД III рівня в цілому в Україні у 2014 - 2016 роках становило 49,3 - 50,7 - 49,6%.

Таким чином, розбудова перинатальних центрів в Україні дала перші вагомі результати. Відбулася регіоналізація перинатальної допомоги з визначенням маршруту вагітних, роділь, породіль і новонароджених, запроваджено стратегії перинатального ризику, з'явилась можливість широкого впровадження технологій безпечного материнства, забезпечення умов партнерських пологів, залучення вагітних до прийняття усіх медичних рішень стосовно здоров'я їх та їхніх дітей. Істотно збільшилася частка фізіологічних пологів, поступово знижуються показники перинатальної смертності та захворюваності.

Запорукою високої якості надання медичної допомоги дітям в перинатальних центрах є дотримання нормативного стандарту і чіткого покрокового виконання клінічних протоколів, розроблених на основі доказової бази та інноваційних технологій безпеки надання медичних послуг, а також постійна підтримка стандартів міждисциплінарних комунікацій, професійного рівня всіх учасників, у тому числі, медичний супровід вагітної та новонародженого.

Ефективність роботи перинатальних центрів залежить від багатьох чинників, передусім, достатнього обсягу фінансування (кошти потрібно вкладати в інтенсивну терапію новонароджених, технічне обслуговування високоякісного обладнання, нові технології сучасного медикаментозного забезпечення), а також від їх укомплектованості висококваліфікованими кадрами. Крім того, багато спеціалістів не

мають сертифікату з неонатології.

У нашій державі дотепер перинатологію не визнано окремою спеціальністю, хоча у світі існує фах лікаря-перинатолога. Такий спеціаліст опікується акушерськими та неонатальними проблемами (здоров'я вагітної, роділлі, породіллі та новонародженої дитини до 26 днів життя). Без перинатальної медицини неможливо зменшити показники материнської та малюкової смертності. У тих країнах, де ця галузь розвинена, вони є значно нижчими.

У рамках роботи в напрямку організації сучасної перинатальної служби слід продовжувати розвивати систему медицини плода, яка передбачає моніторинг стану його внутрішньоутробного розвитку, профілактику вроджених аномалій, їх своєчасну діагностику та визначення шляхів медичної допомоги в кожному конкретному випадку. Аби поліпшити діяльність цієї служби, необхідно удосконалити пренатальні скринінгові програми, стандартизувати діагностичні індекси вродженої патології плода за міжнародними критеріями тощо.

Водночас деякі важливі питання перинатальної медицини залишаються невирішеними. В Україні мало перинатальних центрів вторинного рівня — їх наполовину менше, ніж подібних закладів третинного рівня (хоча має бути навпаки). Такі установи створено на базі колишніх пологових будинків у тих обласних центрах, де не було фінансової можливості сформувати центри III рівня. Нині вони виконують роль своєрідних «фільтрів»: спостерігають вагітних і в разі потреби спрямовують їх на третинний рівень.

На сьогодні держава неспроможна повноцінно фінансувати створення перинатальних центрів вторинного рівня. Можливість повноцінно надавати медичну допомогу підтримується завдяки спонсорській допомозі, а також, участі у міжнародних проєктах.

Незважаючи на економічну ситуацію в Україні, необхідно продовжувати подальшу розбудову перинатальної служби. Необхідно створити центри третинного рівня в усіх без винятку областях, наповнити їх новим, сучасним обладнанням та забезпечити у цих закладах високий рівень медикаментозної допомоги.

Не менш важливим є дофінансування заходів із перинатальної допомоги на місцевому рівні та розширення повноважень первинної ланки у сфері безпечного материнства

Важлива проблема на місцях – кадри. Сьогодні виник дефіцит таких висококваліфікованих спеціалістів як акушери-гінекологи, неонатологи, дитячі анестезіологи та інші, середнього медичного персоналу тощо. Держава повинна заохочувати лікарів належною оплатою та умовами праці, завдяки яким вони зможуть ефективно виконувати свої функції. Водночас потрібно дбати про якість кадрів, зокрема вдосколювати знання медпрацівників з питань невідкладних станів в акушерстві та гінекології, неонатології, створити мережу тренінгових центрів у системі безперервної післядипломної освіти, у тому числі, для середнього медичного персоналу.

Література

1. Братанюк ЛЄ. Основи права і законодавства в охороні здоров'я: підручник. 2-е вид. Київ: Медицина; 2010. 544 с.
2. Пан Ги Мун. Глобальная стратегия охраны здоровья женщин и детей [Интернет]. Нью-Йорк; 2010 [цитировано 2017 Трав 30]. Доступно: <http://www.un.org/ru/sg/strategy/>
3. Державна Програма «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року. Затверджено постановою Кабінету Міністрів України від 27 грудня 2006 р. № 1849 [Интернет]. Київ; 2010 [цитовано 2017 Трав 30]; 6 с. Доступно: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1849-2006-%D0%BF>
4. Дети: сокращение смертности. Информационный бюллетень № 178 [Интернет]. Женева: ВОЗ; 2012 [цитировано 2017 Трав 30]. Доступно: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs178/ru/>
5. Дудіна ОО, Терещенко АВ. Досягнення, проблеми та шляхи вирішення питань в охороні здоров'я матерів і дітей. Результати діяльності галузі охорони здоров'я: 2012 рік. Київ, 2013. с. 37–51.
6. Європейська база даних «Здоров'я для всіх» [Интернет]. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения; 2007 [цитовано 2017 Трав 30]. Доступно: http://www.experts.in.ua/fabrika/med/materiali_f/detail.php?ID=18922
7. Мировая статистика здравоохранения 2012 год. Женева: ВОЗ; 2013. 180 с.
8. Моїсеєнко РО, редактор. Національні підходи до впровадження системи регіоналізації перинатальної допомоги в Україні. Київ: МОЗ України; 2012. 111 с.
9. Моїсеєнко РО, редактор. Нормативно-правові акти з питань охорони здоров'я за 2011 рік. Інформаційно-аналітичні матеріали [Интернет]. Київ: МОЗ України; 2012 [цитовано 2017 Трав 30]; 96 с. Доступно: http://moz.gov.ua/docfiles/br_npa_2011.pdf
10. Дудіна ОО, Волошина УВ. Нормативно-правове забезпечення регіоналізації перинатальної допомоги в Україні. Економіка і право охорони здоров'я. 2015;1:64–9.
11. Blondel B, Papiernik E, Delmas D, Künzel W, Weber T, Maier RF, et al. Organisation of obstetric services for very preterm births in Europe: results from the MOSAIC project. BJOG. 2009 Sep;116(10):1364–72. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02239.x
12. Основная родовая, перинатальная и постнатальная помощь: материалы учебного семинара. Женева: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2002.
13. Перша глобальна стратегія ВООЗ в області репродуктивного здоров'я [Интернет] [цитовано 2017 Трав 30]. Доступно: <http://whqlibdoc.who.int>
14. Про затвердження Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року. Постанова Кабінету Міністрів України від 27 грудня 2006 р. № 1849 [Интернет]. Київ; 2010 [цитовано 2017 Трав 30]; 1 с. Доступно: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1849-2006-%D0%BF>
15. Lasswell SM, Barfield WD, Rochat RW, Blackmon L. Perinatal regionalization for very low-birth-weight and very preterm infants: a meta-analysis. JAMA. 2010 Sep 1;304(9):992-1000. doi: 10.1001/jama.2010.1226.
16. Слабкий ГО, Дудіна ОО, Габорець ЮЮ. Регіоналізація перинатальної допомоги – важливий чинник забезпечення національної безпеки країни. Україна. Здоров'я нації. 2016;4:196-203.
17. Слабкий ГО, Дзюба ОМ, Дудіна ОО, Габорець ЮЮ. Стан регіоналізації перинатальної допомоги в Україні. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2016;2:12-9. doi: 10.11603/1681-2786.2016.2.6735
18. Дудіна ОО, Терещенко АВ, Моїсеєнко РО. Сучасні перинатальні технології – важлива складова поліпшення здоров'я дітей. Современная педиатрия. 2015;4:24–9.

**АНАЛИЗ РАБОТЫ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ
ЦЕНТРОВ В ВЫХАЖИВАНИИ
НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ
В УКРАИНЕ**

*Т.К.Знаменская, Л.И.Никулина,
Н.Г.Руденко*, О.В.Воробёва*

**ГУ «Институт педиатрии,
акушерства и гинекологии
НАМН Украины»,
ГУ «Центра медицинской статистики
МЗ Украины»*
(г. Киев, Украина)**

Резюме. Современным лечебным учреждением, объединяющим все этапы оказания высококвалифицированной помощи матерям и новорожденным, выступает Перинатальный центр. Создание системы региональных перинатальных центров является всемирно признанным путем снижения перинатальных потерь, частоты формирования хронической заболеваемости и инвалидности в Украине. В статье рассмотрены и проанализированы опыт работы перинатальных центров с 2014 - 2016 годы, основные проблемы и предложения по повышению эффективности оказания медицинской помощи новорожденным в перинатальных центрах в Украине.

Ключевые слова: перинатальная помощь; перинатальный центр; беременные женщины; новорожденный; преждевременно рожденные дети.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ГУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувач відділу неонатології ГУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", головний позаштатний неонатолог МОЗ України, Президент Всеукраїнської Громадської організації "Асоціація неонатологів України" (м.Київ, Україна)

Контактна адреса:

вул.Рибальська, буд.11, кв. 44,
м.Київ, 01011, Україна.

Контактний телефон:

+38(067) 4038120.

e-mail: tkznamenska@gmail.com

Контактная информация:

Знаменская Татьяна Константиновна - д.мед.н., профессор, заместитель директора по перинатальной медицине ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", заведующий отделом неонатологии ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", главный внештатный неонатолог МЗ Украины, Президент Всеукраинской общественной организации "Ассоциация неонатологов Украины" (г. Киев, Украина)

Контактный адрес:

ул.Рибальська, д.11, кв. 44,
г. Киев, 01011, Украина.

Контактный телефон:

+38 (067) 4038120.

e-mail: tkznamenska@gmail.com

**WORK ANALYSIS
OF PERINATAL CENTERS
IN PRETERM INFANTS NURSING
IN UKRAINE**

*T. K. Znamenskaya, L. I. Nikulina,
N.G. Rudenko*, O.V. Vorobyova*

**State Institution «Institute of Pediatrics,
Obstetrics and Gynecology of the National
Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
State Institution «Medical Statistics Center of the
Ministry of Health of Ukraine»*
(Kiev, Ukraine)**

Summary. The Perinatal Center is a modern medical institution which unites all stages in performing high quality care for mothers and newborns. The development of a system of regional perinatal centers is recognized worldwide in reducing perinatal losses, frequency of chronic diseases and disability formation in Ukraine. The article reviews and analyzes the experience of perinatal centers in the period from 2014 to 2016, the main challenges and proposals in increasing the effectiveness of rendering medical care to newborns in perinatal centers in Ukraine.

Key words: perinatal care, perinatal center; pregnant women; newborn; premature newborn.

Contact Information:

Znamenska Tetiana - DM, Professor, Deputy Director for Perinatal Medicine SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Neonatology SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, main non-autistic neonatologist of the Ministry of Health of Ukraine, President of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Neonatologists of Ukraine" (Kiev, Ukraine)

Contact address:

Ribalskaya st., 11, sq. 44, Kiev, 01011, Ukraine.

Phone: +38 (067) 4038120.

E-mail: tkznamenska@gmail.com

© «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», 2017

© Т.К. Знаменська, Л.І. Нікуліна, Н.Г. Руденко,
О.В. Воробйова, 2017

© «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine», 2017

© T. K. Znamenskaya, L. I. Nikulina, N.G. Rudenko*,
O.V. Vorobyova, 2017

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ RESULTS THESIS AND SCIENTIFIC-RESEARCH

УДК : 616.831 – 005.4 – 053.31 – 02:618.3 – 001.8] – 085.832.9
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.2.24.2017.2

Ю.С.Коржинський¹, В.М. Здвижкова²,
Ю.Р.Вайсберг³, С.П.Лапоног³

Львівський національний медичний університет
ім Данила Галицького¹
(м.Львів, Україна),
Український медичний центр реабілітації дітей
з органічними ураженнями ЦНС²
(м.Київ, Україна),
ОКУ «Житомирський обласний перинатальний
центр» Житомирської обласної ради³
(м. Житомир, Україна)

НОВІ ГОРИЗОНТИ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЇ
СТРАТЕГІЇ: КРАНІОЦЕРЕБРАЛЬНА
ГІПОТЕРМІЯ В КОМБІНАЦІЇ
ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ РЕКОМБІНАТНОГО
ЕРИТРОПОЕТИНУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ
З НЕОНАТАЛЬНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ

Резюме. Використання терапевтичного охолодження в комбінації з лікарськими нейропротективними засобами має дуже перспективні результати у лікуванні немовлят з важкою неонатальною енцефалопатією.

Мета. Оцінка ефективності комбінованого лікування гіпоксично-ішемічної енцефалопатії шляхом поєднання краніоцеребральної гіпотермії та терапії рекомбінантним еритропоетином.

Методи. Були обстежені немовлята, які народилися у період з 21.06.2008 по 14.05.2015 роки (n = 56). Дослідження проводилось на базі Житомирського обласного перинатального центру, Київського центру реабілітації дітей з органічним ураженням ЦНС з 2008 року по 2016 роки. Клініко-лабораторна характеристика пацієнтів проведена у порівняльному аспекті між двома клінічними групами: група немовлят (n = 36) з тяжкою асфіксією, які отримували краніоцеребральну гіпотермію (група А) та групою немовлят (група В) з тяжкою асфіксією, які отримували краніоцеребральну гіпотермію та рекомбінантний еритропоетин (n = 20). Діагноз та лікування проводили згідно з уніфікованим клінічним протоколом МОЗ України від 28.03.2014 року № 225 «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні». Групу катамнестичного спостереження склали 29 дітей, яким в неонатальному періоді проведена краніоцеребральна гіпотермія та 20 дітей, яким проведено лікування із застосуванням краніоцеребральної гіпотермії та рекомбінатного еритропоетину. Дослідження у режимі реального часу.

Результати. Під час нашого дослідження застосування методу комбінованого лікування - краніоцеребральної гіпотермії та рекомбінатного еритропоетину не супроводжувалось жодними ускладненнями. Не визначено переваг у виживанні при порівнянні групи гіпотермії та групи комбінованого лікування: гіпотермія + еритропоетин: 93,1% проти 100,0%, [RR] = 0,51, [ДІ]: 0,93 – 1,2, p = 0,33. Встановлено статистичне значущо покращення комбінованого показнику: летальність та тяжкі неврологічні розлади у групі комбінованого лікування (гіпотермія + еритропоетин) проти немовлят групи краніоцеребральної гіпотермії: 5,0% проти 31,0%, p = 0,03; [RR] = 1,37, [ДІ]: 1,06 – 1,8, p = 0,02. Визначено вірогідне збільшення виживання немовлят зі сприятливим неврологічним прогнозом у групі гіпотермія + еритропоетин проти немовлят групи краніоцеребральної гіпотермії: 95,0% проти 68,9%, p = 0,03; [RR] = 1,40, [ДІ]: 1,06 – 1,8, p = 0,02. Виявлено тенденцію до збільшення кількості дітей без тяжких неврологічних розладів у групі гіпотермія + еритропоетин проти немовлят групи гіпотермії: 95,0% проти 74,1%, p = 0,11, [RR] = 1,28, [ДІ]: 1,0 – 1,63, p = 0,046. Встановлено клінічно суттєве, проте невірогідне збільшення дітей без затримки психічного розвитку важкого ступеню у новонароджених групи гіпотермія + еритропоетин проти кількості немовлят групи гіпотермії: 95,0% проти 70,4%, p = 0,059, [RR] = 1,35, [ДІ]: 1,04 – 1,76, p = 0,03.

Ключові слова: неонатальна енцефалопатія; комбіноване лікування; гіпотермія + еритропоетин.

Вступ

Частота перинатальної асфіксії за даними ВООЗ складає біля 1,0 – 1,5 % у більшості неонатальних центрів і зазвичай залежить від гестаційного віку і маси тіла при народженні [28]. У розвинутих країнах частота виникнення асфіксії середнього та тяжкого ступеня у дітей складає 1 – 2 випадки на 1000 пологів у терміні більше 37 тижнів; приблизно 25% новонароджених помирають у відділеннях інтенсивної терапії та 40% з немовлят, які вижили, мають дитячий церебральний параліч, інші мають

різного ступеня неврологічні розлади [23]. Асфіксія трапляється у 9 % дітей з гестаційним віком до 36 тижнів і у 0,5 % тих, чий гестаційний вік перевищує 36 тижнів [1, 2, 13, 21]. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) – патологія перинатального періоду, яка характеризується ушкодженням головного мозку внаслідок асфіксії та діагностується невдовзі після пологів.

Асфіксія – одна із безпосередніх причин високого рівня перинатальної захворюваності, смертності та інвалідності дітей [1, 2, 5, 27, 29, 37].

Проблема асфіксії новонароджених привертає увагу клініцистів і науковців різних спеціальностей в усьому світі та, звісно, в Україні, оскільки її наслідки мають важливу медико-біологічну та соціально-економічну значущість [1, 2, 5, 27, 29, 37].

На даний час у світі вивчаються питання щодо ефективної нейропротекції у немовлят, що перенесли асфіксію [3, 4, 20, 22, 15], причому одним з найбільш загально визнаних методів є метод лікувальної гіпотермії [18, 32]. Використання терапевтичного охолодження в комбінації з лікарськими нейропротективними засобами має дуже перспективні результати [34]. Нейропротективний ефект еритропоетину було показано на ряді досліджень на тваринах [6, 10, 11, 12, 31].

Механізм дії еритропоетину реалізується через вплив на систему розвитку апоптозу: Janus-кіназа/Stat 5, також механізм нейропротективної дії еритропоетину полягає в активації ряду клітин головного мозку (PC 12, PI 3K), які регулюють його функціональну активність під час розвитку та диференціювання [25].

Реалізація нейропротективного ефекту еритропоетину також можлива за рахунок стимуляції судинного ендотеліального фактору росту та ангиогенезу. Один із маловивчених механізмів нейропротекції пов'язаний зі стимуляцією нейротрофічного фактору росту головного мозку (BDNF). Рівень BDNF у гіпокампі знижений після експериментального автоімунного ецефаліту [35] та після спінальної ішемії [30].

Schelshorn et all. було знайдено специфічний гемоглобін під час призначення еритропоетину, який мав знижену чутливість до гіпоксії [26]. Висновок, який було зроблено у дослідженні Ronald – еритропоетин має нейропротективний ефект [24, 35].

Перша фаза дослідження на тваринах показала безпечність застосування високих доз еритропоетину (від 2500 до 10000 Од/кг) в комбінації з охолодженням. Було визначено, що доза 1000 Од/кг під час проведення гіпотермії має достатню терапевтичну нейропротективну концентрацію дуже добре переноситься [33]. У другій фазі дослідження було показано ефективність високих доз еритропоетину при комбінованому використанні з гіпотермією у немовлят з важкою асфіксією [33]. Два дослідження показали перспективність ефективність застосування еритропоетину на короткотривалий неврологічний прогноз у дітей з важкою асфіксією, але в цих дослідженнях не проводилось охолодження та застосовувались інші режими дозування еритропоетину [9, 36].

Мета дослідження: оцінка ефективності комбінованого лікування гіпоксично-ішемічної енцефалопатії шляхом поєднання краніоцеребральної гіпотермії та терапії рекомбінантним еритропоетином.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилось на базі Житомирського обласного перинатального центру: були обстежені немовлята, які народились у період з 21.06.2008 по 14.05.2015 роки (n = 56). Оцінка неврологічного статусу дітей проводилась на базі Київського центру реабілітації дітей з органічним ураженням ЦНС з 2008 року по 2016 рік. Дослі-

дження розглянуто та схвалено комісією з питань етики й біоетики Житомирського обласного перинатального центру.

Для досягнення мети й виконання завдань дослідження у групах хворих: 36 новонароджених з асфіксією, що отримували краніоцеребральну гіпотермію (КЦГ) - група А; 20 новонароджених з асфіксією, що отримували КЦГ та терапію рекомбінантним еритропоетином - група В вивчено чинники ризику анте-, інтра-, неонатального періодів розвитку дітей, особливості перебігу тяжкої асфіксії, які сприяють формуванню тяжкого гіпоксично-ішемічного ураження мозку у новонароджених (дослідження у режимі реального часу). Діагноз та лікування проводили згідно з уніфікованим клінічним протоколом МОЗ України № 225 від 28.03.2014 року «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні».

Критерії включення новонароджених обох груп дослідження, яким показано проведення краніоцеребральної гіпотермії, склалися з наступних показників: А+В (С - додатковий критерій) та були однакові для обох груп [5, 9].

Стан нервової системи оцінювали за допомогою: ступеня ураження головного мозку за шкалою Sarnat&Sarnat та амплітудо-інтегрованої електроенцефалографії (аЕЕГ) [6, 8]. При проведенні краніоцеребральної гіпотермії застосовували обладнання OLYMPIC COOL CAP (CoolCap, виробництва Olympic Medical Inc., США, свідоцтво про державну реєстрацію №7878/2008 від 13.06.2008 р.), за допомогою якого здійснювали охолодження голови при помірній системній гіпотермії. Виходячи із значення ректальної температури проводили налаштування температури води, яка циркулює у шапочці, таким чином, щоб ректальна температура новонародженого знаходилась у діапазоні $34,5^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ [10].

Під час проведення краніоцеребральної гіпотермії призначали фентаніл або морфін у постійній інфузії в дозі: фентаніл – 3 мкг/кг/годину маси тіла, морфін – 0,05-0,2 мг/кг маси тіла, що забезпечувало відсутність больової реакції на охолодження шкіри голови. Застосування опіоїдів припиняли після зігрівання пацієнта. Підтримка гемодинаміки здійснювалась комбінуванням симпатоміметиків: дофаміну та добутаміну, чи адреналіну.

У групі комбінованого лікування (група В) – краніоцеребральної гіпотермії та рекомбінантного еритропоетину застосовували останній за наступною схемою: першу дозу еритропоетину призначали до 24 годин життя немовляти. Призначали шість доз рекомбінантного еритропоетину з інтервалом введення через 48 годин у дозі 1000 Од/кг, проводили інфузію протягом 5-ти годин [24, 33].

Під час лікування дітей обох груп проводили спостереження за кислотно-лужним станом (КЛС) немовлят з тяжкою неонатальною енцефалопатією. Кислотно-лужний стан визначали при народженні немовлят у пологовому залі на першій хвилині життя. При перебуванні немовлят у відділенні проводили динамічне спостереження за показниками КЛС, проводили своєчасну корекцію параметрів штучної вентиляції легень (намагалися досягти нормовентиляції, підтримували V_t у межах 4-5 мл/кг). Моніторинг КЛС проводили протягом 72 годин (у подальшому при необхідності).

Біохімічне обстеження проводилося з визначенням аналізів крові і сечі, групи крові, резус-фактору та біохімічних показників крові. Біохімічне дослідження включало визначення вмісту загального рівня білку, альбуміну, білірубину та його фракцій, вмісту аланін- і аспартатаміно-трансферази, електролітів (натрію, хлору, калію, кальцію, рівня глюкози, КЛС). Аналіз кислотно-лужного гомеостазу виконувався за допомогою газоаналізатору «MEDICA EASY START» (USA). Проводилось спостереження за діурезом у групах дослідження та за особливостями змін загально-го аналізу сечі. Проводили рентгенологічне дослідження; електрокардіографію (ЕКГ); ультразвукове дослідження (апарат «My Lab Esaote», Італія) серця та органів черевної порожнини. Контролювали обвід голови.

Катамнестична оцінка неврологічного статусу, зокрема рухової функції, немовлят обох груп дослідження (А та В) проводилась із застосуванням Войта-діагностики, нервово-психічного розвитку – Мюнхенської функціональної діагностики у віці 12 – 18 місяців у Київському Всеукраїнського центру реабілітації дітей з органічним ураженням ЦНС [7]. Наявність несприятливого неврологічного розвитку вважали при оцінці за шкалою Войта 7+ (ЦКП), несприятливого психічного розвитку за Мюнхенською шкалою функціональної діагностики – відсутність відповідності віку розвитку за всіма показниками. Наявність сприятливого неврологічного розвитку вважали при оцінці за шкалою Войта: 1 – 6 (ЦКП) та сприятливого психічного розвитку за Мюнхенською шкалою функціональної діагностики – відповідність віку розвитку.

Одержані результати піддавали статистичній обробці з обчисленням середнього значення M та стандартного відхилення ($M \pm SD$) у випадку нормального розподілу та обчисленням медіани, максимального та мінімального значення ($M [min - max]$) у випадку розподілу відмінного від нормального. Вірогідність даних оцінювали, використовуючи критерій t Ст'юдента для незалежних вибірок при нормальному розподілі; при ненормальному розподілі використовували тест $Mann - Whitney$. При проведенні парних порівнянь при нормальному розподілі використовували парний t – тест, за відсутності нормального розподілу використовували парний тест $Wilcoxon$. Оцінка лікувального ефекту за бінарними ознаками по-

рівнювали між собою за допомогою критерію χ^2 . Для оцінки взаємозв'язку ознак використовували коефіцієнт кореляції (r) (Пірсона) для ознак з нормальним розподілом; за відсутності нормального розподілу використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмана; за наявності однієї ознаки з нормальним розподілом, а другої - з ненормальним, використовували метод регресії (R^2). Використовували метод логістичної регресії для аналізу впливу різних факторів на прогноз. Використовували аналіз різноманітності для тестування різниці між значеннями різних підгруп (ANOVA). При нормальному розподілі використовували дисперсійний аналіз. За відсутності нормального розподілу використовували: $Kruskal - Wallis$ тест ($H - test$). Дані неврологічного прогнозу оцінювали з використанням тесту Фішера, оцінки відносного ризику (RR). При оцінюванні результатів приймали наявність суттєвої різниці між групами дослідження при $p < 0,05$; при $p > 0,1$, з метою запобігання β – статистичної помилки, відзначали відсутність різниці між вибірками. Використовували графічне відображення статистично значущих показників. Одержаний цифровий матеріал піддавали математично-статистичній обробці за допомогою програми *MedCalc Software, Belgium, 2010, версія 11.4*.

Результати досліджень

Загальна кількість немовлят, які були включені у дослідження склала 56 (36 новонароджених з неонатальною енцефалопатією, що отримували краніоцеребральну гіпотермію (КЦГ) - група А; 20 новонароджених з неонатальною енцефалопатією, що отримували КЦГ та терапію рекомбінантним еритропоестином - група В). Основна характеристика груп наведена у табл. 1.

При аналізі характеристик груп дослідження відмічається статистична відмінність в оцінці за шкалою Апгар у групах дослідження: група В має вищі оцінки за шкалою Апгар на 1-й, 5-й та 10 хвилинах, але не помічено статистичної відмінності між показниками кислотно-лужного стану при народженні (pH та BE) та оцінці за шкалою *Sarnat&Sarnat* (II та III ступені ураження головного мозку) груп дослідження.

З метою оцінки функціонального стану систем організму новонароджених груп дослідження проводили порівняння гемодинамічних показників у новонароджених з тяжкою неонатальною енцефалопатією.

Таблиця 1

Характеристика груп дослідження
абс.ч., (%), $Me [min - max]$, $M \pm SD$

Показник	Група А (n = 36)	Група В (n = 20)	p
Хлопчики	21 (58,3)	16 (80,0)	0,18
Гестаційний термін, тижнів	39,7 ± 1,02	39,5 ± 0,69	0,13
Окіл голови, см	35,0 [32 - 39]	34,6 [32 - 37]	0,26*
Розродження шляхом кесарського розтину	6 (16,7)	5 (25,0)	0,69
Оцінка за шкалою Апгар на 1 хв., балів	2 [1 - 5]	3 [1 - 5]	0,03

Продовження таблиці 1

Оцінка за шкалою Апгар на 5 хв., балів	5 [2 - 6]	6 [3 - 7]	0,005
Оцінка за шкалою Апгар на 10 хв., балів	5 [4 - 6]	6 [3 - 7]	< 0,001
Кількість дітей, які мали оцінку за шкалою Апгар 0 – 5 балів на 5 хв.	33 (91,7)	7,0 (35,0)	< 0,001
pH при народженні	6,8 [6,6 – 7,3]	6,9 [6,7 – 7,0]	0,12*
BE, при народженні, ммоль/л	- 20,0 [5,5 – 25,0]	- 18,9 [14,4 – 22,2]	0,35*
Sarnat&Sarnat II ступінь	22 (61,1)	13 (65,0)	0,99
Sarnat&Sarnat III ступінь	14 (38,9)	7 (35)	0,99

Примітка: * - Mann – Whitney test

Було визначено відсутність суттєвої різниці між середніми значеннями показника середнього артеріального тиску (САТ) немовлят груп дослідження А та В: $45,5 \pm 4,3$ та $46,6 \pm 5,0$ (мм.Нг) відповідно, $p = 0,37$. Було визначено стабільність показників частоти серцевих скорочень у дітей груп А та В: $121,1 \pm 9,4$ та $124,4 \pm 10,9$ (уд. за 1 хв.) відповідно, $p = 0,26$. Виявлено відсутність залежності у середньодобовому дозуванні дофаміну в групах дослідження А та В: 10 [2,5 - 30] та 9 [4,2 - 19] (мкг/кг/хвилину) відповідно, $p = 0,59$. Не виявлено статистичної різниці між середньодобовим дозуванням добутаміну у групах дослідження (А, та В): 10 [3,0 - 30], та 9 [4,5 – 18,6] (мкг/кг/хвилину) відповідно, $p = 0,89$.

Проведено аналіз біохімічних показників обох груп під час лікування (табл.2). Не було помічено суттєвих відмінностей у рівнях калію, натрію, йонізованого кальцію, рівню активності АлАТ, загального рівню білку.

Відмічається вищий рівень глюкози у немовлят групи В, під час 72 - годинного періоду інтервенції, ніж у новонароджених групи А: $5,7 [4,3 - 9,3]$ проти $5,0 [3,1 - 6,7]$ ммоль/л відповідно, $p = 0,003$ (Mann-Whitney test). У той же час, коливання рівня глюкози було у межах норми в групах спостереження. Рівень АсАТ був вищий у групі В, ніж у групі А: $2,9 [0,23 - 14,4]$ проти $1,3 [0,46 - 5,8]$ (ммоль/г.л) відповідно, $p = 0,03$ (Mann-Whitney test).

Не виявлено різниці у рівнях йонізованого кальцію у групах дослідження, але прояви гіпокальціємії фіксувалися у немовлят групи А та В на 2 та 3 добу життя. Рівень йонізованого кальцію на 2 добу (А, проти В): $0,81 [0,54 - 1,9]$ проти $0,58 [0,25 - 1,34]$ (ммоль/л) відповідно, $p = 0,03$ (Mann-Whitney test). Рівень йонізованого кальцію на 3 добу у групі комбінованого лікування був нижчий (А, проти В): $0,88 [0,70 - 2,0]$ проти $0,52 [0,25 - 1,43]$ (ммоль/л) відповідно, $p = 0,004$ (Mann-Whitney test).

Таблиця 2

Середні значення основних біохімічних показників у новонароджених з важкою неонатальною енцефалопатією у групах дослідження абс.ч., (%), Me [min - max], M \pm SD

Показники / Од.вимірювання	Групи дослідження		
	Група А (n = 36)	Група В (n = 20)	p
К+, ммоль/л	3,3 [2,3 – 4,3]	3,4 [2,2 – 5,8]	0,37
Na+, ммоль/л	136,4 [127,5 – 144,6]	135,1 [124,5 – 146,5]	0,87
Ca+, (йонізований) ммоль/л	0,65 [0,42 – 2,1]	0,64 [0,36 – 1,31]	0,66*
Глюкоза, ммоль/л	5,0 [3,1 – 6,7]	5,7 [4,3 – 9,3]	0,003
АлАТ, ммол/г.л	1,1 [0,34 – 6,5]	1,1 [0,43 – 11,3]	0,52*
АсАТ, ммол/г.л	1,3 [0,46 – 5,8]	2,9 [0,23 – 14,4]	0,03*
Загальний рівень білку, г/л	56,9 \pm 8,5	59,9 \pm 10,0	0,17
Ca+, при народженні, ммоль/л	0,92 [0,25 – 1,56]	0,70 [0,30 – 1,53]	0,48
Ca+, на 1 добу, ммоль/л	0,69 [0,35 – 1,12]	0,64 [0,25 – 1,32]	0,66
Ca+, на 2 добу, ммоль/л	0,81 [0,54 – 1,9]	0,58 [0,25 – 1,34]	0,03*
Ca+, на 3 добу, ммоль/л	0,88 [0,70 – 2,0]	0,52 [0,25 – 1,43]	0,004*

Примітка: * - Mann – Whitney test

Не виявлено достовірно нижчого рівня середнього показника pH у новонароджених груп А та В під час 72 - годинного охолодження: $7,34 \pm 0,03$ проти $7,35 \pm 0,05$ відповідно $p=0,35$. Значення BE у групі А були нижче, але знаходились у межах нормативних значень: $- 8,0 \pm 1,4$ проти $- 6,5 \pm 2,2$ відповідно $p=0,003$.

Встановлено вищий рівень pCO_2 у групі В проти групи А: $38,2 [24,3-52,9]$ проти $32,2 [20,8-47,3]$ (мм Нг), відповідно $p = 0,007$. Встановлено відсутність статистичної різниці у рівнях (А-а) DO_2 груп дослідження (А та В): $72,7 [24,5-191,7]$ та $69,3 [38,1-276,8]$, $p = 0,85$ (Mann-Whitney test).

Таблиця 3

**Функціональний стан сечовидільної системи у новонароджених груп дослідження
абс.ч., (%), Me [min - max], M ± SD**

Показники / Од.вимірювання	Групи дослідження		
	Група А (n = 36)	Група В (n = 20)	р
Діурез на 1 добу, мл/кг/годину	0,95 [0,12 – 5,2]	0,98 [0,14 – 2,8]	0,34*
Діурез на 2 добу, мл/кг/годину	1,02 [1,7 – 3,3]	1,7 [0,6 – 3,5]	0,29
Діурез на 3 добу, мл/кг/годину	1,73 ± 0,6	2,4 ± 0,8	0,0001
Загальний діурез, мл/кг/годину	1,53 ± 0,7	1,9 ± 0,5	0,02
Рівень креатиніну, мкмоль/л	134,7 [65,0 – 278,0]	120,4 [76,2 – 178,8]	0,01*
Рівень сечовини, ммоль/л	5,2 [0,6 – 36,0]	3,9 [1,9 – 8,8]	0,06*
Протеїнурія, г/л	0,15 [0 – 2,4]	0 [0 – 1,0]	0,01*

Примітка: * - Mann – Whitney test

Встановлено відсутність статистичної різниці між діурезом у новонароджених груп дослідження на 1 та 2 добу, відмічається статистичне збільшення темпів діурезу на 3 добу немовлят групи В та встановлено

більші темпи діурезу у немовлят групи В (табл.3). Встановлено статистично нижчий рівень креатиніну у групи В, та нижчий рівень сечовини немовлят групи В проти новонароджених групи А (табл.3).

Таблиця 4

**Показники гемограми у новонароджених груп дослідження
абс.ч., (%), Me [min - max], M ± SD**

Показники / Од.вимірювання	Групи дослідження		
	Група А (n = 36)	Група В (n = 20)	р
Гемоглобін, г/л	176,9 ± 17,2	193,8 ± 23,6	0,004
Еритроцити, г/л	5,32 ± 0,5	5,8 ± 0,66	0,003
Тромбоцити, г/л	197,6 ± 41,5	209 ± 25,5	0,27
Лейкоцити, г/л	15,7 [9,0 – 39,7]	17,1 ± 3,6	0,35*
Нейтрофільний індекс	0,22 [0,11 – 0,53]	0,24 ± 0,1	0,87*

Примітка: * - Mann – Whitney test

При порівнюванні показників гемограми у новонароджених з важкою неонатальною енцефалопатією, які отримували лікування в групах дослідження, встановлено статистично вищий рі-

вень гемоглобіну та еритроцитів у групі В проти немовлят групи А - можливо цей факт в групі В пов'язаний з прямою дією еритропоєтину на еритропоєз (табл.4).

Таблиця 5

**Частота окремих зареєстрованих патернів аЕЕГ активності
у немовлят груп дослідження до, під час та після охолодження
абс.ч., (%)**

Патерни аЕЕГ	До гіпотермії		Під час гіпотермії		Після закінчення гіпотермії		На 10 добу	
	Група А (n = 36)	Група В (n = 19)	Група А (n = 35)	Група В (n = 19)	Група А (n = 35)	Група В (n = 19)	Група А (n = 35)	Група В (n = 20)
CNV	0	0	0	0	1 (2,9)	0	25 (71,4)	17 (85,0)
DNV	0	0	2 (5,7)	0	5(14,3)	2 (10,5)	5 (14,3)	1 (5,0)
BS (+)	4 (11,1)	11 (57,9)	15 (42,9)	15 (78,9)	20 (57,1)	13 (68,4)	3 (8,6)	2 (10,0)
BS (-)	1 (2,8)	1 (5,3)	8 (22,9)	3 (15,8)	5 (14,3)	2 (10,5)	1 (2,9)	0
CLV	5 (13,9)	0	4 (11,4)	1 (5,3)	2 (5,7)	0	0	0
Flat trace	0	1 (5,3)	6 (17,1)	0	2 (5,7)	0	0	0
“saw tooth”*	26 (72,2)	6 (31,6)	0	0	0	1 (5,3)	1 (2,9)	0

Примітка: * - основний патерн витіснено судомною активністю по типу «зуби пили»

Проводили оцінку біоелектричної активності головного мозку у немовлят, народжених в асфіксії, які отримували комбіноване лікування: краніоцеребральну гіпотермію та рекомбінантний еритропоетин (В) у порівнянні з групою, яка отримувала тільки лікувальну гіпотермію (А).

Після народження 72,2% немовлят групи А демонстрували суцільний запис «зуби пили» проти 31,6% немовлят групи В, відповідно $p = 0,009$; 11,1% - патерн BS+ (спалах-пригнічення) проти 57,9%, відповідно $p = 0,0007$; 2,8% - патерн BS- (спалах-пригнічення) проти 5,3%, відповідно $p = 0,78$; 13,9% патерн CLV (постійно низький вольтаж) був присутній тільки в групі А. Під час охолодження відзначено перевагу патернів спалах-пригнічення в обох групах. Патерн BS+ у групі А становив 42,9% проти 78,9% у групі В, відповідно $p = 0,02$, патерн BS- у групі А становив 22,9% проти 15,8% у групі В, відповідно $p = 0,79$. Разом з тим, патологічний патерн BS домінує в обох групах, але статистично більш виражена присутність патерну BS+ у групі В (табл. 5).

У більшості немовлят помічали поступову «нормалізацію» aEEG патернів на 10 добу життя (А та В): 85,7 % проти 90,0 % відповідно $p = 0,96$ (рис.1).

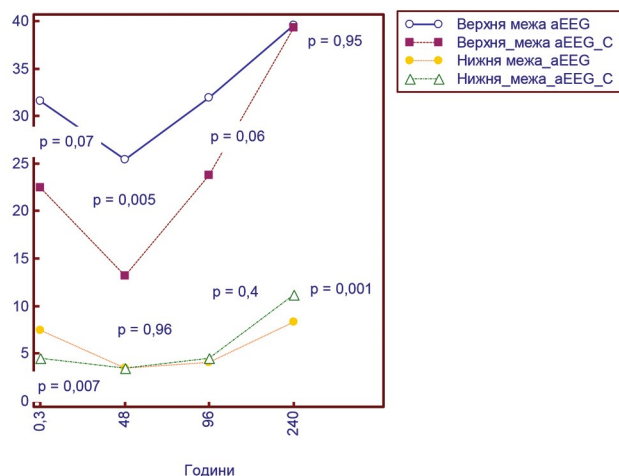


Рис 1. Зміни біоелектричної активності головного мозку немовлят груп гіпотермії та гіпотермії + еритропоетин (С)

Таблиця 6

Оцінка виживання та неврологічного статусу новонароджених у віці 12 – 18 місяців абс.ч., (%)

Показники	Групи спостереження		p	RR	95% CI	p
	А (n = 29)	В (n = 20)				
Виживання до 12 - 18 місяців	27/27 (93,1)	20/20 (100)	0,51	1,1	0,93 – 1,2	0,33
Комбінований показник: летальність та тяжкі неврологічні розлади	9/29 (31,0)	1/20 (5,0)	0,03	1,37	1,06 – 1,8	0,029
Виживання зі сприятливим неврологічним прогнозом	20/29 (68,9)	19/20 (95)	0,03	1,4	1,06 – 1,8	0,02
Кількість дітей без тяжких неврологічних розладів	20/27 (74,1)	19/20 (95)	0,11	1,28	1,0 – 1,63	0,046
Кількість дітей без сліпоти	25/27 (92,6)	0				
Кількість дітей без затримки психічного розвитку важкого ступеню	19/27 (70,4)	19/20 (95,0)	0,059	1,35	1,04 – 1,76	0,03
Кількість дітей без затримки мовного розвитку	18/27 (66,7)	11/20 (55,0)	0,55			

Примітка: * - 95% CI - довірчий інтервал; RR – відносний ризик

Обговорення

Застосування гіпотермії - краніоцеребральної чи тотального охолодження тіла дає змогу зменшити неврологічну дисфункцію з 60 до 45% [24]. У багатьох країнах застосування гіпотермії є стандартом лікування неонатальної енцефалопатії [7, 8], але вивчення комбінованого лікування розширює горизонти наших можливостей [8].

Еритропоетин демонструє значний нейропротективний ефект у дослідженнях Yvonne [33, 34]. У I-й фазі дослідження на тваринах застосування еритропоетину в комбінації з охолодженням демонструвало оптимістичні нейропротективні ефекти в моделях на тваринах [33].

У дослідженні Yvonne W.Wu [34] (двійне слі-

пе, плацебо-контрольоване), використовувалася доза еритропоетину 1000 Од/кг, внутрішньовенно у немовлят з неонатальною енцефалопатією (n = 24). У нашому дослідженні ми також використовували дозу, яка дорівнювала 1000 Од/кг. У дослідженні Yvonne W.Wu. неонатальна летальність не відрізнялась у групі з застосуванням еритропоетину проти групи плацебо (охолодження): 8% проти 19%, $p = 0,42$. У нашому дослідженні ми також отримали відсутність різниці у виживанні до 12 – 18 місяців між обома групами - між групою із застосуванням гіпотермії та рекомбінантного еритропоетину (В) проти групи охолодження (А): 100% проти 93,1%, $p = 0,51$. Ми не проводили ретельного вивчення МРТ картини головного мозку у групи комбінованого

лікування (В), але у дослідженні Yvonne W.Wu. було встановлено значно менш виразні ознаки ушкодження головного мозку за МРТ даними.

У дослідженні Yvonne W.Wu. [34] було встановлено наявність кращих показників моторного розвитку у групі еритропоєтину, у нашому дослідженні ми виявили збільшення числа дітей у групі (В) з виживанням зі сприятливим неврологічним прогнозом: 95,0% проти 68,9%, $p = 0,03$ (табл.1).

Обмеженням нашого дослідження вважаємо загальну кількість дітей, яка була включена у дослідження. Так при аналізі характеристик груп дослідження відмічається статистична різниця в оцінці за шкалою Апгар у групах дослідження: група В має вищі оцінки за шкалою Апгар на 1-й, 5-й та 10 хвилинах, але не помічено статистичної різниці між показниками кислотно-лужного стану при народженні (рН та ВЕ) та оцінці за шкалою Sarnat&Sarnat (II та III ступені ураження головного мозку) груп дослідження. Необхідні

подальші дослідження з метою вивчення нейропротективного ефекту комбінованого лікування: застосування краніоцеребральної гіпотермії та рекомбінантного еритропоєтину.

Висновки

Використання методу комбінованого лікування: краніоцеребральної гіпотермії та рекомбінантного еритропоєтину у нашому дослідженні, є безпечним методом лікування немовлят з неонатальною енцефалопатією, збільшує виживання новонароджених зі сприятливим неврологічним прогнозом та кількість дітей без затримки психічного розвитку важкого ступеня.

Перспективи подальших досліджень

Необхідні подальші дослідження з метою вивчення ефективності комбінованого лікування: краніоцеребральної гіпотермії та рекомбінантного еритропоєтину.

Література

1. Аряев МЛ. Неонатология: підручник. Київ: АДЕФ-Україна; 2003. 754 с.
2. Аряев НЛ, Рожковская НН, Семенов ИВ. Практическая перинатология. Киев: Здоров'я; 1998. 198 с.
3. Azzopardi DV, Strohm V, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009 Oct 1;361(14):1349-58. doi: 10.1056/NEJMoa0900854.
4. Azzopardi D, Edwards AD. Hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007 Mar;12(4): 303-10.
5. Барашнев ЮИ. Перинатальная неврология. Москва: Триада-Х; 2001. 638 с.
6. Demers EJ, McPherson RJ, Juul SE. Erythropoietin protects dopaminergic neurons and improves neurobehavioral outcomes in juvenile rats after neonatal hypoxia-ischemia. *Pediatr Res.* 2005 Aug;58(2):297-301.
7. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol.* 2005 Jan;32(1):11-7.
8. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. *Pediatr Neurol.* 2005 Jan;32(1):18-24. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.06.015
9. Elmahdy H, El-Mashad AR, El-Bahrawy H, El-Gohary T, El-Barbary A, Aly H. Human recombinant erythropoietin in asphyxia neonatorum: pilot trial. *Pediatrics.* 2010 May;125(5):1135-42. doi: 10.1542/peds.2009-2268.
10. Juul S. Erythropoietin in the central nervous system, and its use to prevent hypoxic-ischemic brain damage. *Acta Paediatr Suppl.* 2002;91(438):36-42.
11. Juul S. Recombinant erythropoietin as a neuroprotective treatment: in vitro and in vivo models. *Clin Perinatol.* 2004 Mar;31(1):129-42.
12. Juul S, McPherson RJ, Bammler TK, Wilkerson J, Beyer RP, Farin FM. Recombinant erythropoietin is neuroprotective in a novel mouse oxidative injury model. *Dev Neurosci.* 2008;30(4):231-42. doi: 10.1159/000110348.
13. Sävmán K. The Brain and Resuscitation. *NeoReviews* [Internet] 2008 Nov [cited 2017 May 29];9(11):513-9. Available from: <http://neoreviews.aappublications.org/content/8/1/e14> doi: 10.1542/neo.9-11-e513
14. Коржинський ЮС, Вайсберг ЮР, Здвижкова СП, Лапоног СП. Практичні аспекти амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії. Матеріали V конгресу неонатологів України з міжнар. участю Актуальні питання неонатології; 2010 Бер 11-12; Київ. Київ; 2010.
15. Коржинський ЮС, Вайсберг ЮР, Лапоног СП. Лікувальна гіпотермія у немовлят, народжених в асфіксії – нова ера в лікуванні гіпоксично-ішемічної енцефалопатії? Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2009;4:64-71.
16. Коржинський ЮС, Здвижкова СП, Лапоног СП. Особливості електроенцефалографічних змін у новонароджених з важкою асфіксією, які отримували лікувальну краніоцеребральну гіпотермію. *Неонатология, хірургія та перинатальна медицина.* 2011;1(2):55-61.
17. Коржинський ЮС, Вайсберг ЮР, Гошко ОІ, Лапоног СП. Роль керованої гіпотермії в лікуванні немовлят, народжених в асфіксії. Матеріали наук.-практ. конф. Дихальна підтримка новонароджених та інші актуальні питання неонатології; 2009 Жов 1-2; Львів. Львів; 2010. с. 10-8.
18. Коржинський ЮС, Здвижкова СП, Лапоног СП. Оцінка неврологічного статусу немовлят з важкою асфіксією, які отримали краніоцеребральну гіпотермію. *Вісник проблем біології і медицини.* 2012;2(3):77-81.
19. Лапоног СП. Особливості перебігу змін температур у новонароджених з тяжкою асфіксією під час сеансу краніоцеребральної гіпотермії. *Медичні перспективи.* 2011;16(2):35-42.
20. Perlman JM. Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. *Clin Ther.* 2006 Sep;28(9):1353-65.
21. Рубіна ОС, Добіжа МВ, Антоненко ТІ, Моравська ОА, Берцун КТ, Неживенко ТП, та ін. Первинна реанімація новонароджених з позиції доказової медицини. *Вісник Вінницького національного університету.* 2009;13(1/2):358-9.
22. Shah PS, Beyene J, To T, Ohlsson A, Perlman M. Postasphyxial Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(7):729-736. doi: 10.1001/archpedi.160.7.729
23. Robertson CM, Finer NN, Grace MG. School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *J Pediatr.* 1989 May;114(5):753-60.
24. Mc Pherson RJ, Juul SE. Erythropoietin (Epo) for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). *Curr Opin Pediatr.* 2010. Apr;22(2):139-45. doi: 10.1097/MOP.0b013e328336eb57
25. Sanchez PE, Navaro FP, Fares RP, Nadam J, Georges B, Moulin C, et al. Erythropoietin receptor expression is

concordant with erythropoietin but not with common beta chain expression in the rat brain throughout the life span. *J Comp Neurol.* 2009 Jun 1;514(4):403-14. doi: 10.1002/cne.22020.

26. Schelshorn DW, Schneider A, Kuschinsky W, Weber D, Krüger C, Dittgen T, et al. Expression of hemoglobin in rodent neurons. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009 Mar;29(3):585-95. doi: 10.1038/jcbfm.2008.152.

27. Шабалов НП. Неонатология: учеб. пособ. В 2 т. Москва: МЕДпресс-информ; 2004. Т. 1. 608 с.

28. Shankaran S, Laptook A, Tyson J, Ehrenkranz RA, Bann CM, Das A, et al. Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2012 Apr;160(4):567-572.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.09.018.

29. Шунько ЄС. Національні медичні стандарти лікувально-профілактичної допомоги новонародженим. Матеріали наук.-практ. конф. Дихальна підтримка новонароджених та інші актуальні питання неонатології; 2009 Жов 1–2; Львів. Львів; 2010. с. 3–4.

30. Sonmez A, Kabakci B, Vardar E, Gürel D, Sönmez U, Orhan YT, et al. Erythropoietin attenuates neuronal injury and potentiates the expression of pCREB in anterior horn after transient spinal cord ischemia in rats. *Surg Neurol.* 2007 Sep;68(3):297-303.

31. Wang L, Zhang Z, Wang Y, Zhang R, Chopp M. Treatment of stroke with erythropoietin enhances neurogenesis and angiogenesis and improves neurological function in rats. *Stroke.* 2004 Jul;35(7):1732-7.

32. Pilot Study of Head Cooling in Preterm Infants With Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *ClinicalTrials.gov*. [Internet]. 2010 [cited 2017 Mar 27]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00620711>

33. Wu YW, Bauer LA, Ballard RA, Ferriero DM, Glidden DV, Mayock DE, et al. Erythropoietin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: safety and pharmacokinetics. *Pediatrics.* 2012 Oct;130(4):683-91. doi: 10.1542/peds.2012-0498.

34. Wu YW, Mathur AM, Chang T, McKinstry RC, Mulkey SB, Mayock DE, et al. High-Dose Erythropoietin and Hypothermia for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Phase II Trial. *Pediatrics* [Internet]. 2016 Jun [cited 2017 Mar 27];137(6):20160191. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2016/04/30/peds.2016-0191.full.pdf>

35. Zhang J, Li Y, Cui Y, Chen J, Lu M, Elias SB, et al. Erythropoietin treatment improves neurological functional recovery in EAE mice. *Brain Res.* 2005 Feb 9;1034(1-2):34-9.

36. Zhu C, Kang W, Xu F, Cheng X, Zhang Z, Jia L, et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2009 Aug;124(2):e218-26. doi: 10.1542/peds.2008-3553.

37. Знаменская ТК, Шевченко ЛИ, Розова ЕВ. Влияние гипоксии на развитие плода и новорожденного. *Перинатология и педиатрия.* 2006;2:10–8.

НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ СТРАТЕГИИ: КРАНИОЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ГИПОТЕРМИЯ В СОЧЕТАНИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМБИНАНТНОГО ЭРИТРОПОЭТИНА У НОВОРОЖДЕННЫХ С НЕОНАТАЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

*Ю.С.Коржинський¹, В.М.Здвижкова²,
Ю.Р.Вайсберг³, С.П.Лапоног³*

Львовский национальный медицинский университет им Данила Галицкого¹
(г. Львов, Украина),

Украинский медицинский центр реабилитации детей с органическими поражениями центральной нервной системы²
(г. Киев, Украина),

Областное клиническое учреждение «Житомирский областной перинатальный центр» Житомирского областного совета³
(г. Житомир, Украина)

Резюме. Использование терапевтического охлаждения в комбинации с нейропротективными медикаментозными средствами может иметь перспективные результаты при лечении детей с неонатальной энцефалопатией.

Цель. Оценка эффективности комбинированного лечения гипокически-ишемической энцефалопатии при использовании краниocereбральной гипотермии и терапии рекомбинантным эритропоэтином.

Методы. Были обследованы новорожденные, которые родились за период с 21.06.2008 по 14.05.2015 год (n = 56). Исследование проводилось на базе Житомирского областного перинатального центра, Киевского центра реабилитации детей с органическим поражением ЦНС с 2008 по 2016 год. Клинико-лабораторная характеристика пациентов проводилась в сравнительном аспекте между двумя клиническими группами: группа новорожденных (n = 36) с тяжелой асфиксией, которые получали краниocereбральную гипотермию (группа А) и группа новорожденных (группа В) с тяжелой асфиксией, которые получали краниocereбральную гипотермию и рекомбинантный эритропоэтин (n = 20). Диагноз и ле-

NEW HORIZONS OF THE NEUROPROTECTIVE STRATEGY: CRANIOCEREBRAL HYPOTHERMIA IN COMBINATION WITH THE USE OF RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN IN NEONATES WITH NEONATAL ENCEPHALOPATHY

*Yu. Korzhynskyy¹, V. Zdyzhkova²,
Yu. Vaysberh³, S. Laponog³*

Lviv National Medical University named Daniel Halytskoho¹
(Lviv, Ukraine),

Ukrainian medical rehabilitation center for children with organic lesions CNS
(Kiev, Ukraine),

RCI «Zhytomyr Regional Perinatal Center» Zhytomyr regional council
(Zhitomir, Ukraine)

Summary. There is restrained evidence that selective head cooling combined with erythropoietin may provide promising results in newborns with neonatal encephalopathy
Objective. To estimate effectiveness and safety of combined therapy i.e. selective head cooling and erythropoietin in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE).

Material and methods. 56 infants born in Zhitomir regional perinatal center with severe asphyxia during June 2008 to January 2016 were included into prospective study. We compared outcome of neonates (n=36) treated with selective head cooling (June 2008 – December 2013, group A) and newborns (n = 20) which received selective head cooling and erythropoietin treatment (1000 OD/kg, 6 days) (January 2014 - January 2016, group B). Informed consent of the parents for the treatment was obtained. 29 children of group A and 20 children of group B underwent neurologic examination and neurodevelopmental evaluation in the age of 12 – 18 months.

Results. No complications were observed during treatment with selective head cooling combined with erythropoietin. We did not observe significant improvement of survival of newborns in group B: 100% vs 93,1%,

чение проводили согласно унифицированному протоколу МЗ Украины от 28.03.2014 года №225 «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні». Группу катанестического наблюдения составили 29 детей, которым в неонатальном периоде была проведена краниocereбральная гипотермия, и 20 детей, которым было проведено лечение с использованием краниocereбральной гипотермии и рекомбинатного эритропоэтина. Исследование в режиме реального времени.

Результаты.

Во время нашего исследования использование комбинированного лечения - краниocereбральной гипотермии и рекомбинатного эритропоэтина не сопровождалось какими-либо осложнениями. Не найдено преимуществ в выживании, при сравнении группы гипотермии и группы комбинированного лечения: гипотермия + эритропоэтин: 93,1% против 100,0%, [RR] = 0,51, [ДИ]: 0,93 – 1,2, p = 0,33. Установлено статистически значимое улучшение комбинированного показателя: летальность и тяжелые неврологические расстройства в группе комбинированного лечения (гипотермия + эритропоэтин) против новорожденных группы краниocereбральной гипотермии: 5,0% против 31,0%, p = 0,03; [RR] = 1,37, [ДИ]: 1,06 – 1,8, p = 0,02. Определено статистически достоверное увеличение выживания новорожденных с благоприятным неврологическим результатом в группе гипотермия + эритропоэтин против новорожденных группы краниocereбральной гипотермии: 95,0% против 68,9 %, p = 0,03; [RR] = 1,40, [ДИ]: 1,06 – 1,8, p = 0,02. Выявлено тенденцию к увеличению количества детей без тяжелых неврологических расстройств в группе гипотермия + эритропоэтин в сравнении с новорожденными группы гипотермии: 95,0% проти 74,1%, p = 0,11, [RR] = 1,28, [ДИ]: 1,0 – 1,63, p = 0,046. Установлено клинически существенное, но не статистически достоверное увеличение количества детей без задержки психического развития тяжелой степени у новорожденных группы гипотермия + эритропоэтин в сравнении с новорожденными группы гипотермии: 95,0% против 70,4%, p = 0,059, [RR] = 1,35, [ДИ]: 1,04 – 1,76, p = 0,03.

Ключевые слова: неонатальная энцефалопатия; комбинированное лечение; гипотермия + эритропоэтин.

Контактна інформація:

Коржинський Юрій Степанович - д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії і неонатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (м. Львів, Україна).

Контактна адреса: вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.

Контактний телефон:

+38(032) 2941624

e-mail: korzhynskyy@yahoo.com

Контактная информация:

Коржинский Юрий Степанович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого (г.Львов, Украина).

Контактный адрес: ул. Пекарская, 69, г. Львов, 79010, Украина.

Контактный телефон:

+38 (032) 2941624

e-mail: korzhynskyy@yahoo.com

Contact Information:

Korzhynskyy Yuriy - MD, Professor, Chief of Department of Pediatrics and Neonatology Danylo Halytsky Lviv National Medical University (m. Lviv, Ukraine)

Contact address: Pekarska str., 69, m. Lviv, 79010, Ukraine.

Telephone: +38 (032) 2941624

e-mail: korzhynskyy@yahoo.com

RR = 1,1, [95% CI 0,93 – 1,2], p = 0,33. The investigation revealed statistically significantly lower percent of death or severe neurologic disorders in group B in comparison with group A: 5,0% vs 31,0%, p = 0,03; RR = 1,37, [95% CI 1,06 – 1,8], p = 0,02. There was higher percent of survived newborns with normal neurologic outcome in group B compared to group A (95,0% vs 68,9 %, p = 0,03; RR = 1,40 [95% CI 1,06 – 1,8], p = 0,02, as well as higher percent of children without severe neurologic outcome (with borderline significance, 95,0% vs 74,1%, p = 0,11, RR = 1,28, [CI]: 1,0 – 1,63, p = 0,046). The quota of children without severe neurodevelopmental delay was greater in group B: 95,0% vs 70,4%, p = 0,059, RR = 1,35, [95% CI 1,04 – 1,76], p = 0,03.

Conclusion. Addition of erythropoietin treatment to hypothermia via selective head cooling appeared to be safe and provided certain advantage in HIE treatment.

Key words: newborn; hypoxic-ischemic encephalopathy; selective head cooling; neurodevelopmental outcome.

УДК: 616.83-053.3:616.9-053.1
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.2.24.2017.3

ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЯХ

**І.І.Редько, О.М.Чакмазова,
Р.В.Поздняков**

ДЗ «Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України»
Дитяча лікарня №1
(м. Запоріжжя, Україна)

Резюме

Вступ. Внутрішньоутробні інфекції з ураженням центральної нервової системи залишаються актуальною проблемою сучасної перинатології, неонатології та педіатрії і відносяться до групи захворювань, діагностика яких пов'язана з певними труднощами. Кількість збудників внутрішньоутробних інфекцій при анте-, інтра- та перинатальному інфікуванні практично не обмежено. Проте, одне з перших місць належить збудникам вірусних інфекцій, розповсюдженість яких не уточнена у зв'язку з труднощами діагностики.

Мета дослідження: визначити особливості ураження центральної нервової системи у новонароджених при внутрішньоутробних інфекціях на підставі результатів верифікації етіологічних чинників, оцінки факторів ризику перинатального анамнезу та особливостей клінічного перебігу внутрішньоутробних інфекцій.

Матеріали та методи. Проведено клініко-лабораторне обстеження 834 матерів та їх хворих новонароджених з підозрою на внутрішньоутробні інфекції в перші 3 доби життя. Предметом дослідження стала група з 224 хворих новонароджених з вродженими вірусними інфекціями. Контрольну групу склали 30 умовно здорових новонароджених. Використовували методи загальноклінічні та спеціального дослідження (люмінесцентна мікроскопія, культуральний метод, полімеразна ланцюгова реакція, серодіагностика). Матеріалом для обстеження у дітей та матерів були кров із пуповинної та периферійної вен, фекалії. Статистична обробка проводилася з обчисленням параметричних та непараметричних критеріїв.

Результати досліджень. Серед загальної кількості обстежених новонароджених з підозрою на вроджену інфекцію, вроджені вірусні інфекції верифіковані у 224 (31,6%). Серед них доношених - 132 (58,9%), недоношених - 92 (41,1 %). Серед 224 дітей верифіковано: у 77 (34,4%) - мікст-вірусні інфекції, у 62 (27,7%) - вірусно-бактеріальні інфекції, у 53 (23,6 %) - мікст-вірусно-TORCH-інфекції та моновірусні інфекції - у 32 (14,3%). Доведено, що всі діти мали різні клінічні варіанти неврологічних порушень. Найчастішими факторами перинатального ризику є гострі респіраторні інфекції у вагітних, загроза переривання вагітності, анемії вагітних, дострокове родорозрішення, плацентарна дисфункція, преєклампсія, асфіксія при народженні. При верифікації етіологічного збудника вірус групи А визначений у 15,6 %, парагрипу - у 20,5 %, аденовірус - у 40,6 %, РС-вірус - у 27,2 % та ентеровіруси - у 48,2 %, цитомегаловірус - у 56,6%, вірус простого герпесу - у 22,6%. Доведено, що поряд із тяжкими ураженнями центральної нервової системи у вигляді набряку мозку, внутрішньочерепних крововиливів, менінгоенцефалітів можлива наявність гіпоксично-ішемічних уражень з синдромом пригнічення, гіпертензійно-гідроцефального синдрому або з нечітко вираженою неврологічною симптоматикою при народженні та у перші доби життя у вигляді м'язової дистонії, помірного тремора. Характерними ознаками на нейросонограмі при моновірусних інфекціях були переважно гіпоксично-ішемічні структурні зміни, субependимальні кисти та ознаки вентрикуліту.

Висновки. Висока частота (31,6%) виділення вірусів у хворих новонароджених з групи ризику по внутрішньоутробній інфекції та їх матерів, особливості клінічного перебігу внутрішньоутробних вірусних інфекцій з ураженням центральної нервової системи мотивує проведення ранньої клінічної та лабораторної діагностики.

Ключові слова: внутрішньоутробна вірусна інфекція; ураження центральної нервової системи; перинатальні фактори ризику; новонароджені; діагностика; особливості клінічного перебігу.

Вступ

Внутрішньоутробні інфекції (ВУІ) з ураженням центральної нервової системи (ЦНС) у новонароджених (НН) залишаються актуальною проблемою сучасної перинатології, неонатології та педіатрії, так як впливають на показники не тільки малюкової, неонатальної летальності та захворюваності, але й визначають стан інвалідизації у дітей різних вікових груп [1, 2, 3, 4]. Частота уражень ЦНС при ВУІ дуже висока. За даними патологоанатомічних досліджень, при морфологічному дослідженні головного мозку у плодів та НН, які померли від різних ВУІ, запальний процес в ньому був виявлений у всіх випадках, у більшості мав місце повільно прогресуючий енцефаліт [5, 6]. Кількість збудників ВУІ з ураженням ЦНС при анте-, інтра- та перинаталь-

ному інфікуванні практично не обмежено. Проте, одне з перших місць належить збудникам вірусних інфекцій [7, 8, 9]. Серед вірусів перше місце за частотою займають вірус простого герпесу (ВПГ) та цитомегаловірус (ЦМВ), а також ураження викликають респіраторні віруси (грипа, парагрипа, краснухи) та ентеровіруси [6, 10, 11, 12]. Ділянки головного мозку, на які діють збудники ВУІ та гіпоксичні стани, часто співпадають, що утруднює їх диференціацію. Ступінь ураження ЦНС при ВУІ залежить від виду збудника, локалізації процесу та характеру захворювання.

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті за останні десятиріччя у боротьбі з інфекційними захворюваннями, ВУІ з ураженням ЦНС представляють серйозну соціальну проблему, розпо-

всюдженість яких до кінця не уточнена з причини відсутності та складності діагностики.

Мета – визначити особливості ураження центральної нервової системи у новонароджених при внутрішньоутробних інфекціях на підставі результатів верифікації етіологічних чинників, оцінки факторів ризику перинатального анамнезу та особливостей клінічного перебігу внутрішньоутробних інфекцій.

Матеріали та методи

Проведено клініко-лабораторне обстеження 834 матерів та їх хворих новонароджених з підозрою на ВУІ в перші 3 доби життя. Предметом поглибленого дослідження стала група з 224 хворих НН з вродженими вірусними інфекціями (ВВІ).

Використовували методи загальноклінічні та спеціального дослідження. Етіологічна верифікація ВУІ проводилася в перші 3 доби життя при надходженні дитини у неонатологічне відділення пологових будинків або у відділення реанімації, та у їх матерів після пологів.

Специфічна діагностика ентеровірусної інфекції проводилася за допомогою культурального методу з використанням курячих ембріонів (HEL) та модифікованої реакції зв'язування комплексу (м-РЗК) із застосуванням полі- та моновалентних ентеровірусних діагностичних сироваток на імуноферментному аналізаторі. Матеріалом для обстеження у дітей та матерів були кров із пуповинної та периферійної вен, фекалії. Специфічну діагностику інфекцій групи TORCH проводили методом імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції. Матеріалом для обстеження у дітей були кров, сеча, слина та ліквор, у матерів – кров. Специфічна діагностика вроджених грипу, парагрипу, аденовірусної (АД) та респіраторно-синцитіальної (РС) інфекцій проводилася за допомогою методів прямої імунофлюоресценції, імунохроматографічного аналізу, серодіагностики (парні сироватки в реакції пасивної гемаглютинації) та на підставі результатів гістологічного та цитологічного дослідження послідів. Матеріалом для обстеження у дітей та матерів були змиви та зіскоби з носоглотки, кров із пуповинної та периферійної вен.

Бактеріологічне обстеження НН та їх матерів проведено дворазово при надходженні дитини до відділення реанімації або до неонатального відділення пологового будинку та в динаміці перебування в стаціонарі. Матеріалом для бактеріологічного дослідження у дітей були фекалії, змиви з носоглотки, гній, кров, ліквор, у матерів - змиви з носоглотки, виділення з піхви.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася з обчисленням параметричних та непараметричних критеріїв.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед загальної кількості обстежених НН з підозрою на ВУІ, ВВІ верифіковано у 224 (31,6%). Серед них доношених - 132 (58,9%), недоношених – 92 (41,1%). Серед 224 дітей верифіковано: у 77 (34,4%) – мікст-вірусні інфекції, у 62 (27,7%) – вірусно-бактеріальні інфекції, у 53 (23,6%) – мікст-вірусно-TORCH-інфекції та моновірусні інфекції - у 32 (14,3 %). При верифікації етіологічного збудника вірус грипу А визначений у 15,6%, парагрипу – у 20,5%, аденовірус – у 40,6%, РС-вірус – у 27,2% та ентеровіруси – у 48,2%, цитомегаловірус – у 56,6%, вірус простого герпесу – у 22,6%.

На підставі м-РЗК вперше визначена роль різ-

них серологічних типів ентеровірусів в структурі ВВІ у НН з ураженням ЦНС, серед яких переважали серотипи ентеро 68-71 – у 67 (62,0%), ЕСНО – у 32 (29,6%) та Коксакі В – у 15 (13,9%). Сполучення двох серотипів ентеровірусів спостерігали у 12 (11,1%) дітей та їх матерів.

Найчастішими факторами перинатального ризику розвитку вроджених вірусних інфекцій у новонароджених є наявність гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) у вагітних (45,5 %), загроза переривання вагітності (43,7 %), дострокові пологи (41,1 %), анемія (25,0 %), плацентарна дисфункція (23,2 %), прееклампсія (17,4 %), асфіксія при народженні (40,6 %).

Серед ускладнень вагітності переважали ГРВІ, які вагітні жінки частіше переносили у III триместрі вагітності ($p < 0,05$). При цьому обтяжений перебіг вагітності та пологів відмічався не тільки у вагітних з маніфестними формами гострої респіраторної інфекції, але і з інспарантними формами. Несприятливим фактором для плоду також була наявність у більшості жінок загострень хронічних генітальних та екстрагенітальних інфекцій під час даної вагітності, лікування яких або не проводилося, або проводилося без ефективної санації, про що може свідчити високий відсоток недоношених НН у групах із мікст-вірусними та вірусно-бактеріальними інфекціями.

Вивчено особливості уражень ЦНС при ВВІ у НН. При моновірусних інфекціях доношених було 93,7%, недоношених – 6,3% (з гестаційним віком 35-36 тижнів). Ураження ЦНС у недоношених характеризувалося синдромом пригнічення та за етіологічним фактором верифіковано РС-вірус та вірус парагрипу, на НСГ ВШК I ступеня (субепендимальні кисти (СЕК) бокових шлуночків). Ураження ЦНС у доношених характеризувалося синдромами підвищеної нервово-рефлекторної збудливості та вегето-вісцеральних порушень. Серед етіологічних факторів верифіковано ентеровіруси (серотипи Е-68, 69, ЕСНО, Коксакі В), аденовірус, РС-вірус, на НСГ – гіпоксично-ішемічні зміни, СЕК в бокових шлуночках. В даній групі летальності не зареєстровано.



Рис 1. Дитина 7 днів НСГ: СЕК в області лівого бокового шлуночка. Діагноз: внутрішньоутробна парагрипозна інфекція



Рис 2. Дитина 10 днів. НСГ: СЕК в області каудоапамичної бороди. Діагноз: внутрішньоутробна вірусна РС-інфекція



Рис 3. Дитина 10 днів НСГ: киста судинного сплетіння правого бокового шлуночку в середній третині. Діагноз: внутрішньоутробна мікст-вірусна інфекція (коксаки-В6+парагрип)



Рис 4. Дитина 8 днів НСГ: SEK в області каудальної бороди. Діагноз: внутрішньоутробна мікст-вірусна інфекція (грип А+АД-інфекція)

При мікст-вірусно-вірусних інфекціях доношених було 54,5%, недоношених – 45,5% (з гестаційним віком 25-36 тижнів). Ураження ЦНС у недоношених характеризувалося синдромом пригнічення. Серед етіологічних факторів переважали асоціації вірусу грипа з парагрипом, з РС-вірусом, з аденовірусом, найбільш важке ураження при асоціації ентеровірусу Коксаки В6 та парагрипа. На НСГ спостерігались ознаки незрілості мозкової тканини сполучі з гіпоксично-ішемічними змінами: перивентрикулярний венозний ішемічний набряк, ВШК I-II ступеня, кисти судинних сплетінь бокових шлуночків. Ураження ЦНС у доношених характеризувалося синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості при верифікації РС-вірусу в асоціації з аденовірусом та вірусом парагрипа, асоціація аденовірусу з ентеровірусом (Е-68, 69). На НСГ: ВШК I-II ступеня в сполучі з вентрикулітом, субепендимальні кисти. В даній групі летальність складала 3,9% серед недоношених при верифікації РС-вірусу в асоціації з вірусом грипа А та аденовірусом.

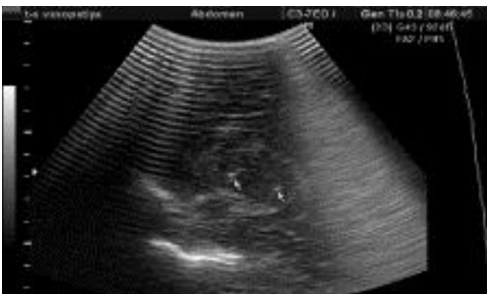


Рис 5. Дитина 10 днів НСГ: таламостріальна вазопатія, двохсторонні кисти судинних сплетінь бокових шлуночків. Діагноз: внутрішньоутробна мікст-вірусна інфекція (Коксаки-В6+парагрип)

При мікст-вірусно-бактеріальних інфекціях недоношених було 51,6% (з гестаційним віком 25-

36 тижнів), доношених – 48,4%. Ураження ЦНС у недоношених характеризувалося синдромом пригнічення, на НСГ – ВШК II ступеня. Ураження ЦНС у доношених характеризувалося синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, на НСГ – гіпоксично-ішемічні зміни, ВШК I ступеня. При верифікації етіологічного чинника як у доношених, так і недоношених НН переважали віруси грипа А, вірус парагрипа, Коксаки В6, РС-вірус. Летальність в даній групі – 11,3% (переважала РС-інфекція).

При мікст-вірусно-TORCH інфекціях доношених було 56,6%, недоношених 43,4% (з ГВ 29-36 тиж.). Ураження ЦНС у недоношених характеризувалося ізольованою церебральною формою (підгострий енцефаліт), у доношених – синдромом пригнічення або гіпертензійно-гідроцефальний синдром. При верифікації етіологічного чинника виділено віруси парагрипа РС-вірус, АД-вірус, ентеровіруси (Коксаки В-6, ЕСНО) в асоціації з ЦМВ, ВПГ, токсоплазмозом. На НСГ: ВШК II-III ст.; підвищена ехогенність білої речовини головного мозку, септальні перегородки в області бокових шлуночків, кисти судинних сплетінь бокових шлуночків, гиперехогенні вклучення в таламусах (кальцинати). Летальність в даній групі – 3,7% серед недоношених.



Рис 6. Дитина 9 днів НСГ: дрібні кисти судинного сплетіння правого бокового шлуночку в середній третині. Діагноз: внутрішньоутробна мікст-вірусна TORCH-інфекція (ЦМВ+коксаки-В6)



Рис 7. Дитина 10 днів НСГ: гіперехогенні вклучення в таламусах (кальцинати). Діагноз: внутрішньоутробна мікст-вірусна TORCH-інфекція (ЦМВ+коксаки-В6)

Висновки

1. При внутрішньоутробних вірусних інфекціях мають місце різні клінічні варіанти неврологічних порушень як у доношених, так і у недоношених новонароджених.

2. Висока частота (31,6%) виділення вірусів у хворих новонароджених з групи ризику по внутрішньоутробній інфекції та їх матерів, особливості клінічного перебігу внутрішньоутробних вірусних інфекцій мотивує проведення ранньої клінічної та лабораторної діагностики

3. Найчастішими факторами перинатального ризику розвитку ВВІ у новонароджених є наявність ГРВІ у вагітних, загроза переривання ва-

гітності, дострокові пологи, анемія, плацентарна дисфункція, прееклампсія.

4. Встановлено, що найбільш тяжке ураження ЦНС з високим ризиком летальності спостерігається при мікст-вірусно-бактеріальних та мікст-вірусно-TORCH інфекціях у недоношених новонароджених.

5. Характерними ознаками на НСГ при мікст-

формах вроджених вірусних інфекцій є ВШК I-III ступеня, субепендимальні кисти, кисти судинних сплетень бокових шлуночків мозку, ознаки вентрикуліту.

6. На підставі застосування експрес-методу діагностики (м-РЗК) визначена роль ентеровірусів серотипів 68-71 та різних серотипів ЕСНО в ураженні ЦНС у новонароджених при вроджених вірусних інфекціях.

Література

1. Айкарди Ж, редактор. Заболевания нервной системы у детей. В 2-х т. Москва: Издательство Панфилова; 2013. Т. 1. 568 с.
2. Всемирный доклад об инвалидности [Интернет]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2011. [процитировано 2017 Май 19]; 28 с. Доступно: http://www.who.int/disabilities/world_report/2011/summary_ru.pdf?ua=1
3. Евтушенко СК, редактор. Неврология раннего детского возраста. Киев: Заславский АЮ; 2016. 288 с.
4. Мартинюк ВЮ, редактор. Основы социальной педиатрии: навч.-метод. посіб. У 2-х т. Київ: ФОП Верес ОІ; 2016. Т. 2. 480 с.
5. Знаменська ТК, редактор. Неонатология: навч. посіб. Київ: Асоціація неонатологів України; 2012. с. 576-643.
6. Знаменська ТК, редактор. TORCH-инфекции в акушерстве и неонатологии. Киев: Standart Digital Print; 2008. 200 с.
7. Долгушина НМ, Макацария АД. Вирусные инфекции у беременных: руководство для врачей. Москва: Триада-Х; 2009. 144 с.
8. Макаров ОВ, редактор. Инфекции в акушерстве и гинекологии. 2-е изд. [Интернет]. Москва: МЕД-пресс-информ; 2009 [процитировано 2017 Май 19]; 464 с. Доступно: http://www.med-press.ru/upload/iblock/fad/226_Infekcija_akusherstve_ginekologiiMakarov.pdf
9. Marino T, Viral Infections and Pregnancy. Medscape [Internet]. 2011 [cited 2017 May 19]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/235213-overview>
10. Шунько ЄС, редактор. Неонатология: національний підручник. В 2-х т. Київ; 2014. Т. 1. с. 80-102.
11. Boyer SG, Boyer KM. Update on TORCH Infections in the Newborn Infant. Medscape [Internet]. 2011 [cited 2017 May 19]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/472409>
12. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and Immunology. Clin Microbiol Rev. 2010 Jan; 23(1):74-98. doi: 10.1128/CMR.00032-09

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

И.И.Редько, О.М.Чакмазова, Р.В.Поздняков

ГУ «Запорожская медицинская академия
последипломного образования
МЗ Украины»
Детская больница №1
(г. Запорожье, Украина)

Резюме

Введение. Внутриутробные инфекции с поражением центральной нервной системы остаются актуальной проблемой современной перинатологии, неонатологии и педиатрии и относятся к группе заболеваний, диагностика которых связана с определенными трудностями. Количество возбудителей внутриутробных инфекций при ante-, intra- и перинатальном инфицировании практически не ограничено. Однако, одно из первых мест принадлежит возбудителям вирусных инфекций, распространенность которых не уточнена в связи с трудностями диагностики.

Цель исследования: определить особенности поражения центральной нервной системы у новорожденных при внутриутробных инфекциях на основании результатов верификации этиологических возбудителей, оценки факторов риска перинатального анамнеза и особенностей клинического течения внутриутробных инфекций.

Материалы и методы. Проведено клинико-лабораторное обследование 834 матерей и их больных новорожденных с подозрением на внутриутробные инфекции в первые 3 суток жизни. Предметом исследования стала группа из 224 больных новорожденных

FEATURES OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM DEFEAT IN NEWBORNS WITH INTRAUTERINE VIRAL INFECTIONS

I.I. Redko, O.M. Chakmazova, R.V. Pozdnyakov

State Institution "Zaporozhzhye Medical Academy
of Postgraduate Education
of the Ministry of Health of Ukraine",
Children's Hospital №1
(Zaporozhzhye, Ukraine)

Summary.

Introduction. Intrauterine infections with central nervous system lesions remain an urgent problem of modern perinatology, neonatology and pediatrics and belong to a group of diseases whose diagnosis is associated with certain difficulties. The number of pathogens of intrauterine infections with an ante-, intra- and perinatal infection is practically unlimited. However, one of the first places belongs to the causative agents of viral infections, the prevalence of which not specified in connection with the difficulties of diagnosis.

The purpose of the study was to determine the features of central nervous system damage in newborns with intrauterine infections based on the results of the verification of etiologic pathogens, the evaluation of risk factors for perinatal history and the specific features of the clinical course of intrauterine infections.

Materials and methods. Clinical laboratory examination of 834 mothers and their sick newborns with suspicion of intrauterine infections in the first 3 days of life was performed. The subject of the study was a group of 224 patients with newborns with congenital viral infections. The control group consisted of 30 conditionally

с врожденными вирусными инфекциями. Контрольную группу составили 30 условно здоровых новорожденных. Использовали методы общеклинические и специального исследования (люминесцентная микроскопия, культуральный метод, полимеразная цепная реакция, серодиагностика). Материалом для обследования у детей и матерей были кровь из пуповинной и периферической вен, фекалии. Статистическая обработка проводилась с вычислением параметрических и непараметрических критериев.

Результаты исследований. Среди общего количества обследованных новорожденных с подозрением на врожденную инфекцию, врожденные вирусные инфекции верифицированы у 224 (31,6%). Среди них доношенных - 132 (58,9%), недоношенных - 92 (41,1%). Среди 224 детей верифицированы: в 77 (34,4%) - микст-вирусные инфекции, в 62 (27,7%) - вирусно-бактериальные инфекции, в 53 (23,6%) - микст-вирусно-TORCH-инфекции и моновирусные инфекции - у 32 (14,3%). Доказано, что все дети имели различные клинические варианты неврологических нарушений. Среди факторов перинатального риска преобладают острые респираторно-вирусные инфекции у беременных, угроза прерывания беременности, анемии беременных, досрочное родоразрешение, плацентарная дисфункция, преэклампсия, асфиксия при рождении. При верификации этиологического возбудителя вирус гриппа А определен в 15,6%, парагриппа - в 20,5%, аденовирус - в 40,6%, РС-вирус - в 27,2% и энтеровирусы - в 48,2%, цитомегаловирус - в 56,6%, вирус простого герпеса - в 22,6%. Доказано, что наряду с тяжелыми поражениями центральной нервной системы в виде отека мозга, внутричерепных кровоизлияний, менингоэнцефалитов возможно наличие гипоксическо-ишемических поражений с синдромом угнетения, гипертензионно-гидроцефальным синдромом или нечетко выраженной неврологической симптоматикой при рождении и в первые сутки жизни в виде умеренной мышечной дистонии и тремора. Характерными признаками на нейросонограмме при моновирусных инфекциях были преимущественно гипоксическо-ишемические структурные изменения, при микст-формах вирусных инфекций преобладали признаки внутрижелудочковых кровоизлияний I или II степени, субэпендимальные кисты и признаки вентрикулита.

Выводы. Высокая частота (31,6%) выделения вирусов у больных новорожденных из группы риска по внутриутробной инфекции и их матерей, особенности клинического течения внутриутробных вирусных инфекций с поражением центральной нервной системы мотивирует проведение ранней клинической и лабораторной диагностики.

Ключевые слова: внутриутробная инфекция; поражение центральной нервной системы; перинатальные факторы риска; новорожденные; диагностика; особенности клинического течения.

Контактна інформація:

Редько Ірина Іванівна – д.мед.н., професор кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (м.Запоріжжя, Україна)

Контактна адреса: вул. Героїв Сталінграда, 25/379, м.Запоріжжя, 69002, Україна.

Контактний телефон:

+38(050)5614125

E-mail: redkoirina61@gmail.com

Контактная информация:

Редько Ирина Ивановна, д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии и неонатологии с курсом амбулаторной педиатрии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины» (г.Запорожье, Украина)

Контактный адрес: ул. Героев Сталинграда, 25/379, Запорожье, 69002, Украина.

Контактный телефон:

+38 (050) 5614125

E-mail: redkoirina61@gmail.com

Contact Information:

Redko I.I. - MD, PhD, Dsci, Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology with the course of outpatient pediatrics State Institute "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine" (Zaporozhzhye, Ukraine)

Contact address: Heroes of Stalingrad str., 25/379, Zaporozhye 69002, Ukraine.

Telephone: +38 (050) 5614125

E-mail: redkoirina61@gmail.com

healthy newborns. The methods were general clinical and special studies (luminescence microscopy, culture method, polymerase chain reaction, sero diagnostics). Materials for examination in children and mothers were blood from the umbilical and peripheral veins, feces. Statistical processing was carried out with the calculation of parametric and nonparametric criteria.

Results of the research. Among the total number of examined newborns with suspected congenital infection, congenital viral infections were verified in 224 (31.6%). Among them, term infants - 132 (58.9%), premature babies - 92 (41.1%). Among 224 children, 77 (34.4%) mixed virus infections, 62 (27.7%) viral and bacterial infections, 53 (23.6%) mixed-virus-TORCH infections and mono viral infections - in 32 (14.3%). It proved that all children had different clinical variants of neurological disorders. Among the factors of perinatal risk are acute respiratory infections in pregnant women, the threat of abortion, anemia of pregnant women, early delivery, placental dysfunction, preeclampsia, birth asphyxia. When the etiologic pathogen was verified, the influenza A virus was defined in 15.6%, parainfluenza in 20.5%, adenovirus in 40.6%, the PC virus in 27.2% and enterovirus in 48.2%, cytomegalovirus - in 56.6%, the herpes simplex virus - in 22.6%. It is proved that along with severe lesions of the central nervous system in the form of cerebral edema, intracranial hemorrhages, meningoencephalitis, hypoxic-ischemic lesions with oppression syndrome, hypertensive hydrocephalic syndrome or indistinct neurologic symptoms at birth and in the first day of life in the form of moderate muscular dystonia and tremors. Characteristic signs on the neurosonogram in monovirus infections were predominantly hypoxic-ischemic structural changes, with mixed forms of viral infections, signs of intraventricular hemorrhages of I or II degree, subependymal cysts and signs of ventriculitis predominated.

Conclusions. High frequency (31.6%) of virus isolation in patients with newborns at risk for intrauterine infection and their mothers, features of the clinical course of intrauterine viral infections with central nervous system damage motivate early clinical and laboratory diagnosis.

Key words: intrauterine infection; central nervous system damage; perinatal risk factors; newborns; diagnostics; clinical course features.

УДК: 616.132-007-089-053.31
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.2.24.2017.4

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ АОРТАЛЬНИХ ВАД У НОВОНАРОДЖЕНИХ ТА НЕМОВЛЯТ (ЛІТЕРАТУРНІ ДАНІ ТА ВЛАСНИЙ ДОСВІД)

О.М. Романюк

ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»,
Кафедра дитячої кардіології та кардіохірургії
НМАПО ім. П.Л.Шупіка
(м.Київ, Україна)

Резюме. Аортальні вади серця у пацієнтів віком до 1 року становлять важку клінічну та хірургічну проблему. Рання клінічна маніфестація вади, комплексність ураження визначають високий безпосередній ризик хірургічних втручань, а широкий анатомічний спектр патології та відсутність оптимальних методів хірургічної корекції вимагають розробки оптимальної тактики та нових хірургічних підходів. За період 2006-2016 рр. у ДУ НПМЦДКК МОЗ України хірургічну корекцію аортальних вад отримали 104 пацієнтів віком до 1 року. В цій групі пацієнтів були використані два напрямки допомоги немовлятам та новонародженим з патологією аортального клапану (AV) – створення одношлуночкової фізіології (операції Norwood чи DKS) та двошлуночкової шлях («відкрита» аортальна вальвулотомія та операція легеневого аутографта). Вибір хірургічної тактики залежав від оцінки анатомічної сформованості лівого шлуночка, ступеня його гіпоплазії, гіпоплазії кореня аорти та мітрального клапана, ризик кожного з методів визначався розрахунком показників Rhodes-score, Colan-score та UVR-SA-score. Одношлуночковий шлях був обраний у 18 хворих, їм була виконана процедура DKS. Двошлуночкова корекція була проведена у 86 хворих, у 70 з них була проведена відкрита аортальна вальвулотомія, у 16 – операція легеневого аутографта та операція Ross-Коппо. Госпітальна та загальна летальність при операції DKS склала 0% та 5,5%, при відкритій вальвулотомії – 0% та 1,4%, при операції легеневого аутографта – 18,8% та 43,8% відповідно. Власний досвід продемонстрував, що хірургічне лікування патології AV у хворих віком до 1 року може проходити з добрими результатами. Найвищий ризик мала операція легеневого аутографта/Ross-Коппо, що пояснюється технічною складністю операції та важким клінічним станом більшості оперованих. Не дивлячись на те, що власне дослідження показало високий ризик її застосування, вона була процедурою вибору у випадках складної багаторівневої обструкції вихідного тракту лівого шлуночка.

Ключові слова: аортальний клапан; аортальна вальвулотомія; легеневий аутографт; операція Ross-Коппо DKS.

Вроджені вади аортального клапана (AV) складають 5-15% серед вроджених вад серця. Близько 10-15% всіх пацієнтів з вродженою патологією AV клінічно маніфестують у ранньому віці - в період новонародженості та у віці до 1 року і лікування таких пацієнтів супроводжується значним відсотком летальності та ускладнень [1]. Як правило, клінічні прояви аортальних вад у ранньому віці обумовлені наявністю критичної обструкції вихідного тракту лівого шлуночка (LVOTO) [1-3]. Обструкція вихідного тракту лівого шлуночка включає в себе широкий спектр анатомічних варіантів - від ізольованого аортального стенозу (AS) і дискретних форм субаортального стенозу (SAS) до найбільш складних форм тунельного типу SAS, гіпоплазії чи атрезії аортального кореня та варіантів гіпоплазії лівих відділів серця [2,3]. Варіабельність анатомічних форм LVOTO об'єднує наявність важких ранніх клінічних проявів цієї патології, які можуть маніфестувати починаючи з внутрішньоутробного розвитку. Під час фетального розвитку виражена LVOTO викликає збільшення після навантаження на лівий шлуночок, що призводить до шлуночкової гіпертрофії (гіперплазії) та міокардіальної дисфункції [2]. Хронічна внутрішньоутробна субендокардіальна ішемія, що викликається міокардіальною гіпертрофією, та збільшення внутрішньошлуночкового тиску може призводити до коронарної ішемії та розвитку ендокардіального фіброеластозу,

який значно погіршує вентрикулярну функцію. На додаток, зменшення антеградного кровотоку через аортальний клапан є предиктором затримки розвитку всіх структур лівого серця — лівого шлуночка, мітрального клапана, висхідної аорти та дуги аорти. Після народження клінічні прояви даної патології варіюють в залежності від ступеня вираженості LVOTO та ступеня патологічних змін супутніх вад лівого серця. При вираженій обструкції системний кровообіг є дуктус-залежним – артеріальний кровоток забезпечується функціонуючою артеріальною протокою. Як тільки відбувається її закриття, у новонародженого з критичним LVOTO різко знижується системна та коронарна перфузія, наступають гострі гемодинамічні порушення, кардіоваскулярний колапс, та в фіналі, - поліорганна недостатність та смерть. Стабілізація стану можлива тільки за умови призначення простагландину E1, що підтримує функцію артеріальної протоки, та виконання екстреного хірургічного втручання. Клінічна маніфестація у новонароджених та немовлят з меншою ступеню обструкції проявляється серцевою недостатністю та дихальними розладами, викликаними посткапілярною легеневою гіпертензією через збільшений тиск в лівому передсерді. Перевантаження лівого шлуночка, міокардіальна дисфункція, знижений серцевий викид у таких пацієнтів є показаними до раннього втручання.

З 2006 по 2016 роки в ДУ «НПМЦДКК МОЗ

Україні» з приводу аортальних вад було прооперовано 104 пацієнта у віці до одного року з використанням різних хірургічних підходів.

Метою роботи було роглянути основні принципи хірургічного підходу при лікуванні складної вродженої патології аортального клапана та представити перший власний досвід оперативного лікування складної групи пацієнтів – новонароджених та немовлят.

Напрямки хірургічного ведення немовлят з аортальними вадами.

Основною невирішеною проблемою ведення немовлят з LVOT залишається відсутність ефективної методики корекції. Різноманітність анатомічних варіантів вади обумовлює і різноманітність хірургічних підходів, на жаль, більшість з них технічно складні та паліативні. Тактика ведення базується на оцінці клінічного статусу та повному розумінні морфології вади, анатомічних особливостей супутньої патології та ступеня розвитку структур лівого серця. Сучасна кардіохірургія має в арсеналі два основних шляхи хірургічної допомоги немовлятам з LVOT – одношлуночковий та двошлуночковий.

Одношлуночкова корекція LVOTO у немовлят - опе-

рації Norwood/DKS. У випадках, коли аортальна вада доповнюється багаторівневою обструкцією LVOT, гіпоплазією лівого шлуночка, дисплазією мітрального клапана, фіброеластозом LV, коли лівий шлуночок не здатний виконувати свою функцію, одним з напрямків ведення таких хворих є створення одношлуночкової фізіології – шлях етапної гемодинамічної корекції. До групи одношлуночкової корекції входять:

- пацієнти з дуктус-залежним системним кровоотоком та ретроградним кровоотоком у висхідній аорті, що свідчить про нездатність лівого шлуночка виконувати системну функцію;
- з гіпоплазією кореня аорти (менше 5 мм) та гіпоплазією кільця мітрального клапана (менше 8 мм);
- зі співвідношенням довжини лівого та правого шлуночків менше 0,8-0,6 (Hess, 2010; Rhodes, 1991; Colan, 2006 та ін) [5-8].

Першим етапом одношлуночкової корекції проводяться операції Norwood або Damus-Key-Stansel (DKS) – формування виходу з лівого шлуночка шляхом об'єднання легеневого та аортального клапанів, ці операції виконуються у періоді новонародженості (рис. 1).

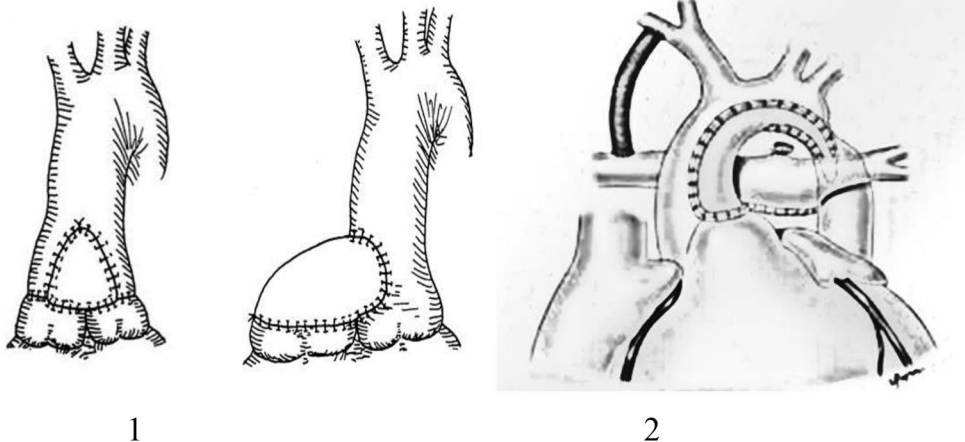


Рис 1. Операції першого етапу при одношлуночкової корекції аортальних вад: (1) – операція Damus-Key-Stansel (DKS), (2) - операція Norwood

Наступні етапи гемодинамічної одношлуночкової корекції – анастомоз Глена (кава-пульмональний анастомоз) та операція Фонтена (тотальний кава-пульмональний анастомоз) виконуються в старшому віці. Сучасні результати одношлуночкового шляху досить обнадійливі, перший етап - операції Norwood/DKS, які мали летальність 60-80% в перше десятиліття свого застосування, на сьогодні мають летальність 9-18%, а виживання на всіх етапах загальношлуночкового шляху досягає 90% [9,10]. Враховуючи такі сучасні результати процедури Norwood/DKS, одношлуночковий підхід при комплексному ураженні вихідного тракту лівого шлуночка є реальною та ефективною альтернативою.

Власний досвід використання операції DKS у пацієнтів віком до 1 року становив 18 пацієнтів (з них 15 новонароджених). Всі ці пацієнти мали багаторівневу LVOTO: гіпоплазію аортального клапана та дуги аорти, гіпоплазію мітрального клапана. Госпітальна летальність у цій групі пацієнтів склала 0%, загальна летальність – 5,5% (у віддаленому періоді помер 1 пацієнт). У 10 (55%) проведе-

ні наступні етапні операції – анастомоз Глена – у 8 хворих, операція Фонтена у 2 пацієнтів.

Двошлуночкова корекція LVOTO у новонароджених та немовлят. Пацієнти з нормально сформованим лівим шлуночком та обструкцією, що локалізується в зоні тільки аортального клапана та субаортальній зоні, входять до групи двошлуночкової корекції [2,8,11]. Хірургічні методики двошлуночкової корекції включають відкриту хірургічну вальвулотомію (open valvulotomy, OV), операцію легеневого аутографта (pulmonary autograft valve, PAV) та операцію легеневого аутографта в поєднанні з аортовентрикулопластиком (процедура Ross-Konno). Як правило, хірургічне ведення таких пацієнтів з використанням вище зазначених методик складається з декількох етапів. Перший етап лікування комплексної LVOTO фокусується на корекції клапанної обструкції, використовуючи відкриту вальвулотомію та підклапанної обструкції - резекції субаортального стенозу, та поєднання цих методів.

Відкрита аортальна вальвулотомія є найбільш живаною хірургічною процедурою при аорталь-

них вадах у немовлят. Її перевагами вважаються швидкість та простота виконання, ефективність через можливість прямої ревізії та деталізації клапанних структур та виконання точної, “акуратної”, комісуротомії чи будь-якої іншої методики пластики AV. До недоліків відносять ризики хірургічних ускладнень та підвищення складності майбутніх повторних операцій через необхідність рестернотомії. Відкрита аортальна вальвулотомія у новонароджених пацієнтів з різко вираженою клінічною симптоматикою часто виконується ургентно, тому безпосередні результати супроводжуються високою летальністю та ускладненнями, летальність при цій процедурі варіює від 0 до 21% [10,12]. Хоча результати відкритої аортальної вальвулопластики за останні десятиріччя демонструють загальні тенденції до зменшення летальності до 0-3%, віддалені результати залишаються проблематичними, зі значним відсотком повторних операцій на аортальному клапані – до 30-60% за 5-ти річний період спостереження [10-12]. У певних клінічних ситуаціях – при моноствулковому AV, гіпоплазії аортального кільця, тунельному типі субаортального стенозу, після попередніх хірургічних чи ендovasкулярних втручань хірургічна аортальна вальвулотомія вважається прогностично неефективною [8-10].

Власний досвід. Відкрита аортальна вальвулотомія в нашому Центрі була проведена у 70 немовлят (з них у 44 новонароджених), всі ці пацієнти мали як показ до втручання виражений аортальний стеноз, 26 пацієнтів мали критичний аортальний стеноз зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка менше 40%. Госпітальна летальність серед цієї групи пацієнтів склала 1,4% (помер 1 пацієнт), загальна – 2,8% (ще 1 хворий помер у віддаленому періоді). Результатом OV стало ефективна корекція стенозу AV: відбулось зниження систолічного градієнту з доопераційного (в середньому) $80,7 \pm 23,9$ мм рт ст до $24,6 \pm 15,2$ мм рт ст, але у 35 (51%) пацієнтів наслідком операції було виникнення недостатності AV (ступенем більше 2). У віддаленому періоді спостереження, який склав в середньому $38,6 \pm 16,9$ міс (6-118), повторно було оперовано 8 пацієнтів (11,8%), у 5 пацієнтів була виконана повторна пластика AV, у 3 пацієнтів – операція легеневого аутографта. П'ятирічна свобода від реоперацій склала 88,3% ($85,6-94\%$; 95%CI).

Протезування аортального клапану при

LVOTO. Альтернативою відкритій вальвулотомії є методи заміни аортального клапану (AVR). Заміна аортального клапану в новонароджених та немовлят виконується зазвичай після попередніх невдалих хірургічних чи ендovasкулярних процедур на AV при відсутності інших варіантів хірургії аортального клапану. Серед методів AVR у дітей застосовуються механічні і біологічні протези, та операція легеневого аутографта.

Механічні клапани через відсутність малих розмірів та незадовільні результати мають вкрай обмежене використання в педіатричній групі. Оперативна летальність при AVR механічними протезами у дітей є значною – 2-23%, а у новонароджених та немовлят – до 50% [13,14]. Більшість досліджень відмічають, що поєднання механічних протезів та розширення LVOT саме у немовлят та новонароджених асоціюється з високою госпітальною летальністю, низькими показниками віддаленого виживання та високою частотою реоперацій [13,14]. Тому механічні протези у новонароджених та немовлят, які складають основну групу клінічно-значущої LVOT, майже не використовуються і розглядаються як опція більше теоретично [13,14].

Біологічні клапани та гомографти (донорські протези) при застосуванні у педіатричних пацієнтів мають значний ризик ранньої дисфункції через кальцифікацію, тому вони також майже не використовуються в клінічній практиці при корекції патології LVOT у немовлят та новонароджених. За даними мультицентрових досліджень заміна аортального клапану гомографтами у новонароджених та немовлят супроводжувалася летальністю до 40% та значною кількістю ранніх післяопераційних ускладнень і реоперацій [13,14].

Операція легеневого аутографта та розширення LVOT (Ross-Konno операція). Процедурою вибору при заміні аортального клапану в новонароджених, немовлят та педіатричних пацієнтів є операція легеневого аутографта – заміна аортального клапана власним легеним клапаном (операція Ross) [14-16]. У ситуаціях багаторівневої обструкції LVOT та гіпоплазії аортального кореня ця процедура доповнюється розширенням вихідного тракту лівого шлуночка (процедура Konno) резекцією інфундібулярної частини міжшлуночкової перегородки, що виконується розрізом через кільце аортального клапана [15,16] (рис. 2).

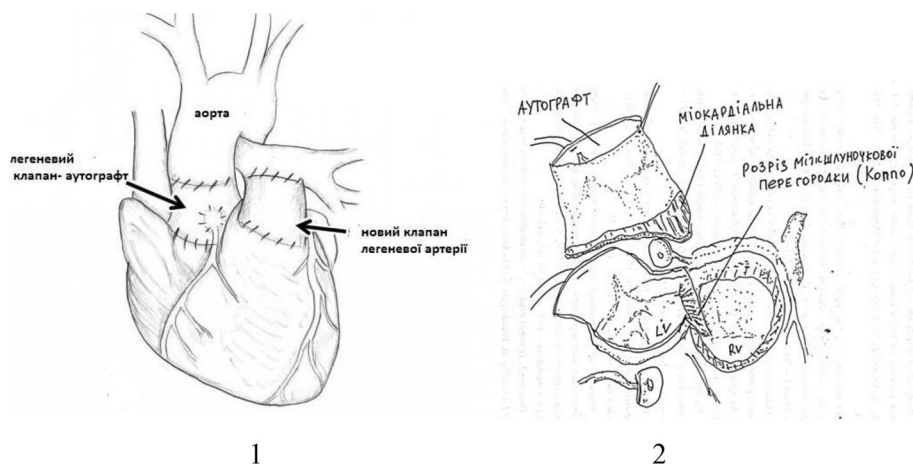


Рис 2. Операція легеневого аутографта (1) та операція Ross-Konno (2)

Операція легеневого аутографта та процедура Ross-Konno на сьогодні вважаються єдиними ефективними методиками хірургічного лікування багаторівневої LVOTO саме у дітей малого віку – новонароджених та немовлят [15,16]. Власний легневий клапан в аортальній позиції демонструє оптимальні гемодинамічні властивості, низький ризик тромбоемболій та інфікування та, головне, здатність до росту. Але, при ефективності у вирішенні анатомічних та гемодинамічних проблем при багаторівневій LVOTO важливим питанням залишається високий оперативний ризик цієї процедури – летальність складає 5-50% залежно від віку хворих, найвища – у новонароджених та пацієнтів до 1 року [15-18]. Це пояснюється, перш за все, високою технічною складністю процедури у хворих такого віку та їх важким доопераційним станом у більшості випадків, наявністю виражених супутніх уражень - коарктації/перериву дуги аорти, дисплазії мітрального клапана, фіброеластозу лівого шлуночка.

Власний досвід операції легеневого аутографта у пацієнтів до 1 року становить 16 випадків, з них 5 пацієнтів були новонародженими. Операція Ross-Konno проводилась у 7 (27%) пацієнтів. Показаннями до хірургії були наявність патології аортального клапана у пледнанні з субаортальним стенозом тунельного типу. Попередні втручання на AV проводились у 13 (82%) пацієнтів, з них зі шгучним кровообігом – у 5 (31%), 13 пацієнтів (81%) мали важкий доопераційний стан, шгучну вентиляцію легень та інотропну підтримку. У 5 пацієнтів (31%) проводилась одночасна корекція патології мітрального клапана, в одного з них було проведено його протезування. Госпітальна летальність склала 18,8% (померло 3 хворих), загальна – 43,8% (7 пацієнтів), віддалений період спостереження становив $49,5 \pm 28$ міс (10,6-103). Вживання за 5 років дорівнювало 56,2% (23,8-88,6;95%CI). У пацієнтів, що вижили, не було виконано жодної повторної операції на AV за весь період спостереження.

Заключення. Новонароджені та немовлята з аортальними вадами, що потребують хірургічного втручання, є складною групою хворих. Складність обумовлена багатьма факторами: ранньою клінічною маніфестацією ураження AV, важким доопераційним станом та відсутністю оптимальних методів хірургічного лікування [1-3]. Всі хірургічні процедури, що використовуються у новонароджених та немовлят з LVOT – операції Norwood/DKS, відкрита аортальна вальвулотомія та операція

легеневого аутографта є процедурами високого безпосереднього ризику [4,5]. Також всі ці хірургічні втручання є в значній мірі паліативними, так як мають високий відсоток повторних операцій [1-6]. Власний досвід застосування різних підходів у лікуванні аортальних вад продемонстрував, що дані операції можуть проходити і з невисоким оперативним ризиком. Набуття хірургічного досвіду, розуміння анатомічних особливостей та ретельне визначення показів є головними факторами покращення результатів у цій надскладній групі пацієнтів.

У результаті роботи був розроблений клінічно обґрунтований алгоритм вибору хірургічних методик. Першим кроком був вибір одношлуночкового чи двошлуночкового шляху корекції. Ехокардіографічні дані здатності лівого шлуночку виконувати системну функцію та ступеня розвитку структур лівого серця використовувались для розрахунку показників ризику корекції - Rhodes-score, Colan-score та UVR-SA-score [5-8]. При визначенні високого ризику двошлуночкової корекції пацієнту першим етапом проводилась операція Norwood чи DKS, наступними - кава-пульмональний анастомоз (анастомоз Glenn) та тотальний кава-пульмональний анастомоз (операція Fontan). Перший досвід використання операції DKS продемонстрував ефективність процедури, безпечність та високий рівень виживання пацієнтів, що було результатом використання розробленого алгоритму.

При визначенні можливості двошлуночкової корекції та при ізольованому клапанному аортальному стенозі виконувалась відкрита аортальна вальвулотомія. Ця методика продемонструвала чудові безпосередні результати, і, не дивлячись на високу частоту резидуальної післяопераційної недостатності AV, сприяла тривалому покращенню клінічного стану хворих та дозволила запобігти необхідності більш складних операцій в перші місяці життя [8,11,12].

У випадках комплексного ураження вихідного тракту LV, при поєднанні клапанного стенозу аорти та субаортальної обструкції, пацієнтам проводилась операція легеневого аутографта або операція Ross-Konno. Ця процедура була безальтернативною процедурою у таких пацієнтів, хоча супроводжувалась високою летальністю, причиною якої була доопераційна важкість хворих, необхідність корекції супутньої патології та технічна складність операції. Але тільки її використання дозволило нормалізувати розміри вихідного тракту, аортального кореня та гемодинаміку лівого шлуночка.

Література

1. Brown J, Ruzmetov M, Vijay P, Rodefeld MD, Turrentine MW. Surgery for aortic stenosis in children: a 40-year experience. *Ann Thorac Surg.* 2003 Nov;76(5):1398-411.
2. Rudolph AM. *Congenital Diseases of the Heart: Clinical-Physiological Considerations.* 3th ed. [Internet]. A John Wiley & Sons, Ltd.; 2009 [cited 2017 Mar 20]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781444311822.fmatter/pdf> doi: 10.1002/9781444311822
3. Baram S, McCrindle BW, Han RK, Benson LN, Freedom RM, Nykanen DG. Outcomes of uncomplicated aortic valve stenosis presenting in infants. *Am Heart J* 2003 Jun;145(6):1063-70.
4. Gaynor JW, Bull C, Sullivan ID, Armstrong BE, Deanfield JE, Taylor JF, et al. Late outcome of survivors of intervention for neonatal aortic valve stenosis. *Ann Thorac Surg.* 1995 Jul;60(1):122-5.
5. Eicken A, Georgiev S, Balling G, Schreiber C, Hager A, Hess J. Neonatal Balloon Aortic Valvuloplasty - Predictive Value of Current Risk Score Algorithms for Treatment Strategies. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010 Sep;76(3):404-10. doi: 10.1002/ccd.22363.

6. Rhodes LA, Colan SD, Perry SB, Jonas RA, Sanders SP. Predictors of survival in neonates with critical aortic stenosis. *Circulation*. 1991 Dec;84(6):2325-35.
7. Colan SD, McElhinney DB, Crawford EC, Keane JF, Lock JE. Validation and re-evaluation of a discriminant model predicting anatomic suitability for biventricular repair in neonates with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006 May 2;47(9):1858-65.
8. Lofland GK, McCrindle BW, Williams WG, Blackstone EH, Tchervenkov CI, Sittiwangkul R, et al. Critical aortic stenosis in the neonate: a multi-institutional study of management, outcomes, and risk factors. *Congenital Heart Surgeons Society. J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001 Jan;121(1):10-27.
9. Azakie T, Merklinger SL, McCrindle BW, Van Arsdell GS, Lee KJ, Benson LN, et al. Evolving strategies and improving outcomes of the modified norwood procedure: a 10-year single-institution experience. *Ann Thorac Surg*. 2001 Oct;72(4):1349-53.
10. Sano S, Ishino K, Kado H, Shiokawa Y, Sakamoto K, Yokota M, et al. Outcome of right ventricle-to-pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome: a multi-institutional study. *Ann Thorac Surg*. 2004 Dec;78(6):1951-7.
11. d'Udekem Y, Siddiqui J, Seaman CS, Konstantinov IE, Galati JC, Cheung MM, et al. Long-term results of a strategy of aortic valve repair in the pediatric population. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Feb;145(2):461-7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.11.033.
12. Siddiqui J, Brizayad CP, Konstantinov IE, Galati J, Wheaton G, Cheung M, et al. Outcomes After Operations for Bicuspid Aortic Valve Disease in the Pediatric Population. *Ann Thorac Surg*. 2013 Dec;96(6):2175-83. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.07.130
13. Etnel JR, Elmont LC, Ertekin E, Mokhles MM, Heuvelman HJ, Roos-Hesselink JW, et al. Outcome after aortic valve replacement in children: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Jan;151(1):143-52. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.09.083.
14. Woods RK, Pasquali SK, Jacobs ML, Austin EH, Jacobs JP, Krolikowski M, et al. Aortic valve replacement in neonates and infants: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Nov;144(5):1084-89. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.07.060.
15. Hraska V, Lilje C, Kantorova A, Photiadis J, Asfour BC F. Ross-Konno Procedure in children: Midterm Results. *World J Pediatric Congenit Heart Surg*. 2010;1(1):28-33.
16. Stelzer P. The Ross Procedure: State of the Art 2011. *Semin Thoracic Surg*. 2011;23(2):115-23. doi: 10.1053/j.semtcvs.2011.07.003.
17. Elkins RC, Thompson DM, Lane MM, Elkins CC, Peyton MD. Ross operation: 16-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Sep;136(3):623-30, 630.e1-5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.02.080.
18. Sievers H-H, Stierle U, Charitos EI, Takkenberg JJM, Hörer J, Lange R, et al. A multicentre evaluation of the autograft procedure for young patients undergoing aortic valve replacement: update on the German Ross Registry. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Jan;49(1):212-8. doi: 10.1093/ejcts/ezv001.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ХИРУРГИИ
АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА
У НОВОРОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ
И МЛАДЕНЦЕВ (ЛИТЕРАТУРНЫЕ ДАННЫЕ
И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ)**

А.Н. Романюк

**ГУ «Научно-практический медицинский центр
детской кардиологии и кардиохирургии
МЗ Украины», кафедра детской кардиологии и
кардиохирургии
НМАПО им. П.Л. Шупика
(г.Киев, Украина)**

Резюме. Аортальные пороки сердца у пациентов в возрасте до 1 года представляют сложную клиническую и хирургическую проблему. Ранняя манифестация порока и комплексность поражения определяют соответственно высокий риск хирургических вмешательств. А широкий анатомический спектр патологии и отсутствие оптимальных методов хирургической коррекции требуют разработки оптимальной тактики и новых хирургических подходов. За период 2006-2016 гг. в ГУ «НПМЦДКК МОЗ Украины» хирургическая коррекция патоло-

**MODERN APPROACHES
IN THE AORTIC
VALVE SURGERY
IN NEWBORN
AND INFANTS**

A.N. Romaniuk

**State Institution «Scientific and Practical Medical
Center for Pediatric Cardiology and Cardiac
Surgery of the Ministry of Health of Ukraine»,
Department of Pediatric Cardiology and Cardiac
Surgery of the NMAPE named after. P.L. Shupika
(Kiev, Ukraine)**

Summary. Aortic valve disease in patients under 1 year of age is a complex clinical and surgical problem. The early manifestation and the complexity of the lesion determine the high immediate risk of surgical interventions. A broad anatomical spectrum of pathology and the lack of optimal methods of surgical correction require the development of optimal tactics and new surgical approaches. During the period of 2006-2016 in the Ukrainian Children Cardiac Center surgical correction of the pathology of the aortic valve (AV) and the left ventricular

гии аортального клапана (AV) и выходного тракта левого желудочка (LVOTO) была проведена у 104 пациентов в возрасте до 1 года. В данной группе пациентов были использованы два направления - создание одножелудочковой физиологии (операции Norwood или DKS) и двухжелудочковый путь («открытая» аортальная вальвулотомия и операция легочного аутографта). Выбор хирургической тактики зависел от оценки анатомической сформированности левого желудочка, степени его гипоплазии, гипоплазии корня аорты и митрального клапана. Риск каждого из методов определялся расчетом показателей Rhodes-score, Colan-score и UVR-SA-score. Одножелудочковый путь был выбран у 18 больных, им была выполнена процедура DKS. Двухжелудочковая коррекция была проведена у 86 больных, у 70 из них была проведена открытая аортальная вальвулотомия, у 16 - операция легочного аутографта и операция Ross-Konno. Госпитальная и общая летальность при операции DKS составила 0% и 5,5%, при открытой вальвулотомии - 0% и 1,4%, при операции легочного аутографта - 18,8% и 43,8% соответственно. Собственный опыт показал, что хирургическое лечение патологии AV у больных в возрасте до 1 года может проходить с хорошими результатами. Самый высокий риск имела операция легочного аутографта/Ross-Konno, что объясняется технической сложностью операции и тяжелым клиническим состоянием большинства оперированных. Несмотря на то, что исследование показало высокий риск ее применения, она являлась процедурой выбора в случаях сложной многоуровневой обструкции выходного тракта левого желудочка.

Ключевые слова: аортальный клапан; аортальная вальвулотомия; легочный аутографт; операция Ross-Konno; DKS.

Контактна інформація:

Романюк Олександр Миколайович - к.мед.н, доцент кафедри дитячої кардіології та кардіохірургії Національної академії післядипломної освіти ім П.Л.Шупіка, старший науковий співробітник ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», спеціальність - серцево-судинна хірургія (м.Київ, Україна)

Контактна адреса: вул.Київська 20, м Ірпінь, Київська область, Україна.

Контактний телефон:
+38(067)9641512

E-mail: romadoc@ukr.net

Контактная информация:

Романюк Александр Николаевич - к.мед.н, доцент кафедры детской кардиологии и кардиохирургии Национальной академии последипломного образования им П.Л.Шупика, старший научный сотрудник ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины», специальность - сердечно-сосудистая хирургия (г. Киев, Украина)

Контактный адрес: ул.Киевская 20, г. Ирпень, Киевская область, Украина.

Контактный телефон:
+38 (067) 9641512

E-mail: romadoc@ukr.net

outflow tract obstruction (LVOTO) was performed in 104 patients under the age of 1 year. In this group of patients, two directions were used: creation of one-ventricular physiology (Norwood or DKS operations) and a two-ventricular pathway ("open" aortic valvulotomy and pulmonary autograft operation). The choice of surgical tactics depended on the evaluation of the anatomical formation of the left ventricle, the degree of its hypoplasia, the hypoplasia of the root of the aorta and the mitral valve. The risk of each method was determined by calculating Rhodes-score, Colan-score and UVR-SA-score. The one-ventricular pathway was chosen in 18 patients, the DKS procedure was used. Two-ventricular correction was performed in 86 patients, 70 of them had open aortic valvulotomy, in 16 pulmonary autograft operation and Ross-Konno operation were performed. Hospital and overall mortality after DKS operation was 0% and 5.5%, after open valvulotomy - 0% and 1.4%, after pulmonary autograft operations - 18.8% and 43.8%, respectively. Own experience has shown that surgical treatment of AV pathology in patients under the age of 1 year can pass with good results. The highest risk was pulmonary autograft operation/Ross-Konno, which is explained by the technical complexity of the operation and the severe clinical condition of most operated patients. Despite the fact that the study showed a high risk of its use, it was a procedure of choice in cases of complex multilevel obstruction of the left ventricular outflow tract.

Key words: aortic valve; aortic valvulotomy; pulmonary autograft; аутографт; Ross-Konno operation; DKS.

Contact Information:

Romaniuk Olexander - MD, PhD (UA), Associate Professor at the Department of Pediatric Cardiology and Cardiac surgery National Academy of Postgraduate Education P.L.Shupika, Senior Fellow SI "Scientific and Practical Medical Center Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery MOH Ukraine", cardiovascular surgeon (Kyiv, Ukraine)

Contact address: Kyivska str, 20, Irpin, 08200, Kiev region Ukraine.

Telephone: +380679641512

E-mail: romadoc@ukr.net

УДК 616.92/.93:616.327-002-02]-036.1-08-035-053.2
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.2.24.2017.5

PFAPA-SYNDROME IN CHILDREN: SHOULD WE REMOVE OR SAVE THE TONSILS?

S.A. Levytska

Higher State Educational Establishment
of Ukraine «Bukovinian State Medical University»
(Chernivtsi Ukraine)

Summary

The etiology of PFAPA syndrome is still unknown and due to that there is no specific laboratory test and no specific treatment. Some cases of successful treatment of patients with PFAPA through tonsillectomy were described in literature, but their level of evidence is not enough to consider the PFAPA-syndrome as indication for tonsillectomy.

Material and methods. For determination of the frequency of PFAPA-syndrome in children, who were aimed at the routine tonsillectomy, and the efficiency of the tonsillectomy in children with PFAPA-syndrome the analysis of the results of the examination and treatment of the 216 children was performed. The rheumo tests and the identification the beta-hemolytic streptococcus in the pharynx were performed to estimate the bacterial background of the tonsillitis. PFAPA-syndrome was diagnosed according to the Thomas criteria. For distinguish the PFAPA-episodes from the others cases of the throat infection we constructed and tested the special questionnaire.

The efficacy of the tonsillectomy was estimated by counting the episodes of upper respiratory tract infection, the amount of courses of antibiotic therapy as well as the amount of days of not attending the schools because of the throat infection during the year after tonsillectomy.

Results. *PFAPA-syndrome according to the criteria Thomas was diagnosed in 6 children (3,3%). The average age of patients with PFAPA was 4 years, the average period between febrile episodes - 28 days.*

The two groups were formed according to the results of examination: the first group of the 23 children with bacterial origin of tonsillitis (with presence the hemolytic streptococcus in the oropharynx as well as the high titer of antistreptolysin O); and the second group of the 6 children with symptoms that were assessed as PFAPA-syndrome.

The testing of the constructed questionnaire showed that the score in children of the first group ranged from 8 to 20 points and the score of the children with the PFAPA syndrome ranged from 22 to 32 points.

After the year after surgery the four and more episodes of throat infection were revealed in 4 children (17,4%) of the first group. The average amount of courses of antibiotic treatment per year has decreased from 6,4 to 1,8.

The complete disappearance of the fever episodes in a year after surgery was established in five cases of PFAPA-syndrome. The amount of episodes of upper respiratory tract infections in this group decreased from 9,5 to 0,7; the amount of courses of antibiotic treatment - from 10,3 to 1,4; the amount of days not-attending the schools because of throat infection - from 68,4 to 14,8.

Conclusion. *The frequency of the PFAPA-syndrome among tonsillectomy children was 3,3%. The constructed questionnaire improves the differential diagnosis process of the episodes of throat infection in children. Thus, the total number of points less than 10 may indicate the bacterial origin of the chronic tonsillitis, but the total number of points above 24 points indicates the high probability of PFAPA-syndrome. Tonsillectomy is an effective treatment for children with PFAPA syndrome.*

Key words: *PFAPA; tonsillectomy; children.*

The first analyses of the twelve clinical cases that are characterized by the combination of four symptoms: periodic fever (PF), aphthous stomatitis (A), pharyngitis or tonsillopharyngitis (P), inflammation of cervical lymph nodes (A - adenitis) were published by the group of French researchers in 1987 [1]. As for the first letters the new disease was called PFAPA-syndrome.

Since then, new data about the diagnosis and treatment of the patients with PFAPA has repeatedly appeared in the scientific literature [2, 3].

In spite of the long-term history of the investigation of PFAPA syndrome the etiology of this disease is still unknown and almost always the diagnosis of PFAPA syndrome is the diagnosis of exclusion [4]. There is no specific laboratory test to diagnose PFAPA as well as specific treatment. The peculiarities of the PFAPA syndrome are the poor effect of the antipyretics and good effect of the steroids in decreasing the temperature [5]. Some cases of the successful treatment of patients with PFAPA through tonsillectomy were reported,

however, the data are isolated, unstructured and need to be detailed [6].

The aim of the study was to determine the frequency of PFAPA-syndrome in children, who were aimed at the routine tonsillectomy, and the efficiency of the tonsillectomy in children with PFAPA-syndrome.

Material and methods

During the 2014-2016 periods the tonsillectomy and adenotonsillectomy were performed in 216 children. The inclusion criteria in the study were the age from 3 to 15 years old and recurrent tonsillopharyngitis. The exclusion criterion from the study was the peritonsillar abscess history. The rheumotests and the identification the beta-hemolytic streptococcus in the pharynx were performed to all patients before tonsillectomy to estimate the bacterial background of the disease. PFAPA-syndrome was diagnosed according to the Thomas criteria:

1. The periods of hyperthermia with certain

intervals and the beginning at an early age (under 5 years old).

2. The presence of at least one of the following symptoms: aphthous stomatitis, tonsillopharyngitis with films on the tonsils, increasing of the cervical lymph nodes.

3. The exclusion of the cyclic neutropenia.

4. The absence of the symptoms between episodes of hyperthermia.

5. The normal psycho-motor development of the child.

The questionnaire was developed in case to improve diagnostic and treatment of the chronic tonsillitis in children. It consists of the eight questions and helps to suggest a possible etiology of the disease (Table.).

To estimate the efficacy of the tonsillectomy the amount of episodes of upper respiratory tract infection were recorded during the year after tonsillectomy as well as the amount of courses of antibiotic therapy for infections of the upper respiratory tract and the amount of days of not-attending the schools because of the throat infection.

Results and discussion

From the general amount of the 216 tonsillectomy children the 16 were excluded because of the presence of peritonsillar abscess history, 6 – because of the infectious mononucleosis, 14 of the children were refused to participate in the study.

The hemolytic streptococci were identified in 26 children (14,4%), the increasing of the titers of antistreptolysin O was diagnosed in 115 patients (63,9%), the increasing of the levels of rheumatoid factor - in 14 patients (7,8%). PFAPA-syndrome according to the criteria Thomas was diagnosed in 6 children (3,3%).

The four from the six patients with PFAPA were male (three - 3 years old and one - 6) and two of them were female of the 4 and 5 years old. The average age of patients with PFAPA was 4 years old. The average period between PFAPA-episodes was 28,0 days. The typical episodes of the tonsillopharyngitis with increased cervical lymph nodes and febrile fever with poor responsive to antipyretics and good response to steroids were revealed in each case. The average duration of hyperthermia was 4,0 days. The symptoms of the aphthous stomatitis were found in 4 children. The one PFAPA-child was examined by surgeons several times to exclude the acute abdominal pathology because of the abdominal pain and vomiting without diarrhea.

The two groups were formed according to the results of examination. The 23 children with proven bacterial genesis of chronic tonsillitis were included in the first group. These 23 children had haemolytic streptococcus in the oropharynx as well as the

high titer of antistreptolysin O. The second group was formed of 6 children with symptoms that were assessed as PFAPA-syndrome.

The testing of the developed questionnaire showed that the total scores in children with proven bacterial genesis ranged from 8 to 20 points with average of 10,4 points. The total scores of the children with the PFAPA syndrome ranged from 22 to 32 points with average of 28 points.

In the first group the carrier of the hemolytic streptococci in the pharynx was revealed in 3 patients (9,1%) and 4 or more episodes of upper respiratory tract infection - in 4 children (17,4%) a year after surgery. Only in one case the episode of throat infection was accompanied with fever above 38° C. The average amount of courses of antibiotic treatment per year because of respiratory diseases has decreased from 6,4 to 1,8.

The complete disappearance of the fever episodes in a year after surgery was established in five cases of PFAPA-syndrome. The one child had the febrile episodes but the interval between episodes increased from 26 to 90 days and it became easily to correct high temperature. The number of episodes of upper respiratory tract infections in this group decreased from 9,5 to 0,7; the number of courses of antibiotic treatment - from 10,3 to 1,4; the number of days not-attending the schools because of throat infection - from 68,4 to 14,8.

Thus, tonsillectomy was as effective treatment for children with chronic tonsillitis bacterial origin and children with PFAPA-syndrome.

Conclusions

The haemolytic streptococcus as the etiologic factor in the development of chronic tonsillitis was found in 64% of children with routine tonsillectomy because of frequent episodes of tonsillopharyngitis. The frequency of the PFAPA-syndrome among tonsillectomy children was 3,3%.

The constructed questionnaire improves the differential diagnosis process of the episodes of tonsillopharyngitis in children. Thus, the total number of points less than 10 may indicate the bacterial origin of the chronic tonsillitis, but the total number of points above 24 points indicates the high probability of PFAPA-syndrome.

Tonsillectomy is an effective treatment for children with PFAPA syndrome with disappearance of debilitating episodes of fever and tonsillopharyngitis.

Prospects for further researches

The future investigation of the aspects of the development of PFAPA-syndrome will improve the effectiveness of treatment.

References

1. Semianchuk V.B. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (pfapa) syndrome in children. *Wiad Lek.* [Internet]. 2017;70(1):144-147. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28343210>.
2. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J.* [Internet]. 2016 Jun 27;14(1):38. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27349388> / doi: 10.1186/s12969-016-0101-9.
3. Vigo G, Martini G, Zoppi S, Vittadello F, Zulian F. Tonsillectomy efficacy in children with PFAPA syndrome is comparable to the standard medical treatment: a long-term observational study. *Clin Exp Rheumatol.* [Internet]. 2014 Jul-Aug;32(4 Suppl 84):S156-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24387830>

4. Lantto U, Koivunen P, Tapiainen T, Renko M. Long-Term Outcome of Classic and Incomplete PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis) Syndrome after Tonsillectomy. *J Pediatr*. [Internet]. 2016 Dec;179:172-177. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27692464> / doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.097.

5. El Hennawi DE, Geneid A, Zaher S, Ahmed MR. Management of recurrent tonsillitis in children. *Am J Otolaryngol* [Internet]. 2017 Mar 3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28385329> / doi: 10.1016/j.amjoto.2017.03.001. Gimpel C, Heinrich A, Fehrenbach H, Pfeiffer J, Pisarski P, Pohl M. Increased incidence of adenoidectomy and tonsillectomy in children with renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. [Internet]. 2014 Aug;29(8):1441-50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24584665> / doi: 10.1007/s00467-014-2775-x.

РФАРА-СИНДРОМ У ДІТЕЙ: ВИДАЛЯТИ ЧИ ЗБЕРІГАТИ МИГДАЛИКИ?

С.А. Левицька

Вищий Державний Навчальний
Заклад України «Буковинський державний
медичний університет»
(м. Чернівці, Україна)

Резюме. Етіологія РФАРА-синдрому все ще залишається невідомою і тому досі не існує специфічного лабораторного тесту чи специфічного лікування хвороби. В літературі описані випадки успішного лікування пацієнтів з РФАРА-синдромом шляхом проведення тонзилектомії, проте їх рівень доказовості недостатній для того, щоб РФАРА-синдром можна було вважати показом щодо проведення тонзилектомії.

Матеріал і методи. Для визначення частоти РФАРА-синдрому серед дітей, скерованих на проведення планової тонзилектомії, а також для визначення ефективності тонзилектомії при лікуванні дітей з РФАРА-синдромом проведений аналіз результатів обстеження і лікування 216 дітей. Для оцінки бактеріальної складової в розвитку тонзиліту проводили визначення ревмопроб та ідентифікацію бета-гемолітичного стрептококу в глотці. РФАРА-синдром діагностували на підставі критеріїв Томас. Для диференціації РФАРА-епізодів та інших випадків захворювань горла створена і апробована спеціальна анкета. Ефективність тонзилектомії визначали за допомогою підрахунку кількості епізодів інфекції верхніх дихальних шляхів, кількості курсів антибактеріальної терапії і кількості днів, протягом котрих дитина не відвідувала школу/садочок через захворювання горла протягом року після тонзилектомії.

Результати. Згідно критеріїв Томас РФАРА-синдром діагностовано у 6 дітей (3,3%). Середній вік пацієнтів з РФАРА-синдромом - 4 роки. Середній період між фебрильними епізодами - 28 днів. За результатами обстеження сформовано дві групи: в першу групу ввійшли 23 дитини із бактеріальним генезом тонзиліту (наявні гемолітичний стрептокок у ротоглотці і підвищення титру антистрептолізину О); в другу - 6 дітей із симптомами, оціненими як РФАРА-синдром. Апробація розробленої анкети показала, що сума балів у дітей першої групи коливалася від 8 до 20, у дітей з РФАРА-синдромом - від 22 до 32 балів. Через рік

РФАРА-СИНДРОМ У ДЕТЕЙ: УДАЛЯТЬ И ХРАНИТЬ МИНДАЛИНЫ?

С.А. Левицька

Высшее Государственное учебное заведение
Украины «Буковинский государственный ме-
дицинский университет»
(г. Черновцы, Украина)

Summary. Этиология РФАРА-синдрома все еще остается неизвестной и поэтому до сих пор не существует специфического лабораторного теста или специфического лечения заболевания. В литературе описаны случаи успешного лечения пациентов с РФАРА-синдромом посредством проведения тонзиллэктомии, однако, уровень их доказательности недостаточен для того, чтобы РФАРА-синдром можно было считать показанием к проведению тонзиллэктомии.

Материал и методы. Для определения частоты РФАРА-синдрома среди детей, направленных на проведение плановой тонзиллэктомии, а также для определения эффективности тонзиллэктомии при лечении детей с РФАРА-синдромом проведен анализ результатов обследования и лечения 216 детей. Для оценки бактериальной составляющей в развитии тонзиллита проводили определение ревмопроб и идентификацию бета-гемолитического стрептококка в глотке. РФАРА-синдром диагностировали на основании критериев Томас. Для дифференциации РФАРА-эпизодов и других случаев заболеваний горла разработана и апробирована специальная анкета.

Эффективность тонзиллэктомии определяли с помощью подсчета количества эпизодов инфекции верхних дыхательных путей, количества курсов антибактериальной терапии и количества дней, на протяжении которых ребенок не посещал школу/детский сад из-за заболевания горла на протяжении года после тонзиллэктомии.

Результаты. Согласно критериям Томас РФАРА-синдром диагностирован у 6 детей (3,3%). Средний возраст пациентов с РФАРА-синдромом - 4 года. Средний период между фебрильными эпизодами - 28 дней. Согласно результатам обследования сформировано две группы: в первую группу вошли 23 ребенка с бактериальным происхождением тонзиллита (идентифицированы гемолитический стрептококк в ротоглотке и повышенный титр антистрептолизина О); во вторую - 6 детей с симптомами,

після операції чотири і більше епізодів інфекції горла виявлено у 4 дітей (17,4%) першої групи. Середня кількість курсів антибіотикотерапії за рік знизилася з 6,4 до 1,8. Повне зникнення фебрильних епізодів через рік після операції зафіксовано в п'яти випадках PFAPA-синдрому. В однієї дитини збереглися епізоди фебрильної температури, але інтервал між епізодами зріс з 26 до 90 днів. Кількість випадків інфекцій верхніх дихальних шляхів в цій групі зменшилася з 9,5 до 0,7; кількість курсів антибактеріальної терапії - з 10,3 до 1,4; кількість днів, протягом котрих дитина не відвідувала школу/садочок через захворювання горла - з 68,4 до 14,8.

Заключення. Частота PFAPA-синдрому серед тонзилектомованих дітей склала 3,3%. Розроблена анкета покращує процес диференційної діагностики епізодів інфекції горла у дітей. Так, загальна сума балів менше 10 може вказувати на бактеріальне походження хронічного тонзиліту, натомість сума балів більше 24 вказує на високу ймовірність PFAPA-синдрому. Тонзилектомія виявилася ефективним методом лікування дітей із PFAPA-синдромом.

Ключові слова: PFAPA; тонзилектомія; діти.

определенными как PFAPA-синдром. Апробация разработанной анкеты показала, что сумма баллов у детей первой группы колебалась от 8 до 20, у детей с PFAPA-синдромом - от 22 до 32 баллов. Через год после операции четыре и больше эпизодов инфекции горла выявлено у 4 детей (17,4%) первой группы. Среднее количество курсов антибиотикотерапии за год снизилось с 6,4 до 1,8. Полное исчезновение фебрильных эпизодов через год после операции зафиксировано в пяти случаях PFAPA-синдрома. У одного ребенка сохранились эпизоды фебрильной температуры, но интервал между эпизодами вырос с 26 до 90 дней. Количество случаев инфекций верхних дыхательных путей в этой группе уменьшилось с 9,5 до 0,7; количество курсов антибактериальной терапии - с 10,3 до 1,4; количество дней, на протяжении которых ребенок не посещал школу/детский сад из-за болезни горла - с 68,4 до 14,8.

Заключення. Частота PFAPA-синдрому среди тонзилэктомированных детей составила 3,3%. Разработанная анкета улучшает процесс дифференциальной диагностики эпизодов инфекции горла у детей. Так, общая сумма баллов меньше 10 может указывать на бактериальное происхождение хронического тонзиллита, тогда как сумма баллов больше 24 указывает на высокую вероятность PFAPA-синдрома. Тонзилэктомия оказалась эффективным методом лечения детей с PFAPA-синдромом.

Ключевые слова: PFAPA; тонзилэктомия; дети.

Контактна інформація:

Левицька Світлана Анатоліївна – д.мед.н., професор, професор кафедри дитячої хірургії та отоларингології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м.Чернівці, Україна)

Контактна адреса: вул. Героїв Майдану, 87/41, м.Чернівці, 58013, Україна.
Контактний телефон: +380506705994
e-mail: svetiklv@gmail.com
ORCID: orcid.org/0000-0001-6616-3572
Researcher ID (Web of Science): C-6919-2017

Контактная информация:

Левицкая Светлана Анатольевна - д.м.н., профессор, профессор кафедры детской хирургии и отоларингологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г.Черновцы, Украина)

Контактный адрес: ул. Героев Майдана, 87/41, г. Черновцы, 58013, Украина.
Контактный телефон: + 380506705994
e-mail: svetiklv@gmail.com
ORCID: orcid.org/0000-0001-6616-3572
Researcher ID (Web of Science) C-6919-2017

Contact Information:

Levytska Svitlana - MD, Professor, Department of Pediatric Surgery and Otolaryngology Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine)
Contact address: ul. Heroiv Maydanu, 87/41, Chernivtsi, 58013, Ukraine.
Phone: + 380506705994
e-mail: svetiklv@gmail.com
ORCID: orcid.org/0000-0001-6616-3572
Researcher ID (Web of Science): C-6919-2017

УДК: 616.42
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.2.24.2017.6

ЗАСТОСУВАННЯ ЛІМФОТРОПНОЇ ПРОТИМІКРОБНОЇ ТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ ГОСТРИХ ЛІМФАДЕНІТІВ У ДІТЕЙ

М.О. Талько

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України,
Київська міська дитяча клінічна лікарня №1
(м. Київ, Україна)

Резюме.

Мета дослідження – вивчити ефективність застосування лімфотропної протимікробної терапії гострих лімфаденітів у дітей.

Матеріали та методи. Для вирішення поставленої задачі на базі хірургічного відділення №2 ДМКЛП №1 було відібрано 60 пацієнтів віком від 3 років з гострими ЛА інфекційної етіології різної локалізації. За методом терапії останніх розділено на дві групи по 30 чол.: у першій (порівняльна) застосовувався лімфотропний, а в другій (контрольна) — внутрішньовенний шляхи введення препарату. У кожній із них виділено по дві підгрупи залежно від стадії запального процесу - ексудативно-інфільтраційних змін та абсцедування. Розподіл пацієнтів у даних групах згідно віку, локалізації процесу був однаковий. Регіонарне лімфотропне введення антибіотика здійснювалося підшкірно на глибину 1,5-2см у проміжок між I-м і II-м пальцями руки, ноги або у ділянку сосковидного відростку по загальновідомій методиці із використанням 0,25% новокаїну. Лімфотропно застосовували гентаміцин із розрахунку 1мг/кг/добу з інтервалом 24 год. у перші дві доби, надалі через добу, внутрішньовенно -- гентаміцин у дозі 2 мг/кг/добу із 8-годинним проміжком. Місцеве лікування при серозному лімфаденіті здійснювалося шляхом накладання пов'язок із 25% розчином димексиду та УВЧ терапією, при абсцедуванні – оперативне втручання. Для оцінки результатів використовували динаміку температурної реакції, лабораторних показників (рівень лейкоцитів та лейкоцитарна формула; ШОЕ), УЗ картини та локальні прояви. Критерієм відміни протимікробної терапії були нормалізація температури тіла, позитивна динаміка локальних та УЗ проявів, нормалізація лабораторних показників.

Результати дослідження. При проведенні даного дослідження отримано наступні показники. На момент госпіталізації порушення загального стану відмічалось у 53% дітей переважно молодшого віку із ЛА шийно-щелепно-лицевої ділянки. Підвищення температури тіла відмічалось у 86,6% (52), однак гектичних значень вона досягала лише у 13,3% (8). При гнійних ЛА після оперативного втручання її нормалізація протягом першої доби в групі порівняння відмічалась у 61,1% дітей (11) та до кінця другої доби - у 94,4% (17), на відміну від контрольної, у якій тільки на третю добу у 88,8% (16) пацієнтів даний показник був у межах норми. При серозних ЛА на фоні лімфотропної терапії на третю добу нормальна температурна реакція відмічалась у 83,3% (10), у контрольній же групі становила у 66,7% (8). На момент госпіталізації лабораторні дані в обох групах вказували на наявність запального процесу: лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво у 80% (48), зростання ШОЕ у 60% (36). При застосуванні лімфотропної антибактеріальної терапії (порівняльна група) відмічалась прискорена нормалізація лабораторних показників: вже на третю добу вміст лейкоцитів та лейкоцитарна формула були в межах вікової норми у 93,3% пацієнтів, на відміну від контрольної групи, де даний результат спостерігався лише на п'яту добу. Рівень ШОЕ був помірно підвищеним в обох групах та характеризувався більші сповільненими темпами відновлення. Протікання раннього процесу та загоєння післяопераційної рани в обох групах відбувалося подібно, на відміну від гострих серозних ЛА, де в групі порівняння спостерігалися прискорені темпи нормалізації, насамперед, зменшення ЛВ та локальної болочості. Середня кількість ін'єкцій при лімфотропному введенні АБ складала 4, а при внутрішньовенному шляху – 15. Середній ліжко день у групі порівняння при гострих гнійних ЛА склав 7,0, а при серозних – 8,3, тоді як у контрольній – 9,5 відповідно.

Висновки.

1. Застосування лімфотропної терапії при гострих лімфаденітах у дітей є патогенетично обґрунтованим.
2. При застосуванні антибактеріальної ЛТ у лікуванні бактеріальних лімфаденітів, як в стадії серозного запалення так і абсцедування, відмічались прискорені нормалізація температурної реакції організму, лабораторних показників та локальних проявів.
3. Використання ЛТ у двох дітей на початковій стадії деструкції ЛВ (за даними УЗД) дозволило уникнути нагноєння та досягти одужання консервативним шляхом.
4. Застосування лімфотропного регіонарного введення АБ при даній патології дає можливість вводити препарат 1 раз кожні 24-48 год. і скоротити, таким чином, як загальну дозу препарату в 2-3рази, так і кількість ін'єкцій. Це має значення не тільки з економічних позицій, а й з огляду на зниження алергізації і токсичного впливу на організм антибіотикотерапії.

Ключові слова: лімфотропна терапія; антибіотикотерапія; гострий лімфаденіт.

Лімфаденіти (ЛА) в дитячому віці займають одне з перших місць серед всіх запальних захворювань [1,2]. Це пов'язано із функціональною, морфологічною недосконалістю лімфатичного апарату дитини та незрілістю імунної системи

[3]. За даними Г. Синиченка (1993р.) при розвитку запалення в тканинах лімфатичні вузли (ЛВ) затримують від 95 до 99% усіх збудників. Деякі автори відзначають, що при інфекції їх поширення і розмноження збудників відбувається головним

чином в лімфатичній системі. Однак, за висловом J. Leighon, ЛВ можуть бути "як згубною пасткою, так і оазисом" для мікроорганізмів [6].

Зазвичай, ЛА є вторинними, як ускладнення при наявності первинного інфекційного вогнища (гнійничкові процеси м'яких тканин, травми, запальні процеси ротової порожнини, каріозні зуби). Найчастіше уражаються ЛВ щелепно-лицевої ділянки, від 6.1 до 23.2%, які в структурі гострих запальних захворювань обличчя та шиї складають до 30-50% [2,5]. Їх збільшення на початковому етапі обумовлюється реактивною гіперплазією лімфоїдної тканини на антигенну стимуляцію. Але в дитячому віці на фоні незрілості імунної системи та агресивності збудників процес швидко переходить у стадію запалення з усіма його проявами. В умовах сьогодення, враховуючи погіршення екологічної ситуації, зростання стійкості бактерій до антибіотиків (АБ) відзначається більш агресивний, торпідний перебіг ЛА із частим розвитком ускладнень (абсцедування ЛВ, розвиток аденофлегмони) [4]. Хоча основним методом лікування гнійних ЛА вважається хірургічний, однак наріжним каменем патогенетичного лікування залишається раціональна протимікробна терапія. Забезпечення належних терапевтичних концентрацій препаратів у вогнищі запалення завжди було актуальним питанням [7]. Лімфатична система (ЛС), яка відіграє провідну роль у патогенезі гнійно-запальних захворювань (поширення бактерій і токсинів відбувається в основному по лімфатичних судинах і міжклітинних просторах та їх знешкодження в ЛВ) [3], складає значний інтерес у розрізі нових шляхів введення протимікробних препаратів. Її анатомо-фізіологічні особливості, зокрема, значна проникність стінок лімфатичних судин, велика кількість анастомозуючих елементів, сповільнений тік лімфи визначають можливість застосування лімфатичного введення АБ. Накопичення препарату в ЛВ і самій системі здійснюється шляхом зв'язування з лейкоцитами, макрофагами, ретикулярними клітинами. При цьому його концентрація у лімфі є в 3-5 разів більшою, ніж у сироватці крові. Лімфоцити можуть зворотньо зв'язувати від 20 до 50% АБ [8,9]. Тому перспективним варіантом у лікуванні ЛА може бути лімфатична терапія (ЛТ) – введення препарату, в даному випадку АБ, до ЛС. Це створює високі терапевтичні концентрації останнього у вогнищі запалення, сприяючи швидкому знешкодженню мікроорганізмів та перешкоджаючи генералізації процесу. При цьому оминається фаза первинного всмоктування в кров, що дозволяє знизити їх токсичний вплив та розвиток алергічних реакцій.

З урахуванням сегментарності будови ЛС по Б.В.Огневу, С.У.Джумабаєву і співав., запропоновано класифікацію ЛТ. За видом вона поділяється на загальну та регіонарну (через кровоток, лімфатичні судини, ЛВ, серозні оболонки, підшкірну клітковину, кісткову тканину); за методом - на пряму та непряму; за способом введення - на прямий (катетеризація ЛС чи ЛВ) та непрямий (пункція і катетеризація клітинних просторів та зв'язок, через шкірне введення безголковим катетером, методом електрофорезу); за механізмом дії - корекція мікроциркуляції, антибактеріальна,

імуномодельюча, протипухлинна, дезінтоксикаційна дія; за зонами лікувального впливу (голова і шия, грудна клітка і т.д.) [8].

Вперше введення речовини в лімфатичні шляхи провів Kinmanth J. при лімфографії. Засновниками розробки ендолімфатичної протимікробної терапії були клініка, яку очолював Р. Т. Панченков і кафедра оперативної хірургії та клінічної анатомії під керівництвом Ю.С. Виренкова [6,9]. У дорослій хірургії ендолімфатичне введення препаратів широко використовується з метою підвищення ефективності протимікробної терапії у лікуванні цілого ряду хірургічних захворювань [10]. Наукових праць, які б висвітлювали застосування даного методу в педіатричній практиці, вкрай мало. Хоча за останній час цікавість до нього зросла, особливо при лікуванні запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки [5].

Антибіотиками із найбільш вивченою фармакокінетикою та клінічно доведеною ефективністю, що володіють тропністю до лімфоїдної тканини, є гентаміцин і клафоран (цефотаксім). Ряд досліджень показали, що при ендолімфатичній інфузії цих препаратів максимальна концентрація створюється вже через 30 хвилин, а через 6 годин вміст останніх у сироватці значно перевищує такий порівняно із внутрішньом'язевим і внутрішньовенним шляхами введення. Навіть через добу після одноразового ендолімфатичного надходження їх в організм зберігаються досить високі концентрації [8]. В.Г. Клепацький та співавт. повідомляють, що при ін'єкції гентаміцину в ЛС кінцівки у декілька разів підвищується мінімальна пригнічуюча концентрація даного АБ для більшості мікроорганізмів, яка зберігається протягом 24-48 годин. Вивчення розподілу гентаміцину в крові і центральній лімфі показало, що його вміст в останній при інтранодулярному і лімфотропному способах введення істотно перевищує такий при внутрішньом'язевому. При цьому високі концентрації препарату визначалися як в ЛВ, так і в органах і тканинах, які вони дрениують [10].

Важливо відзначити, що пряме ендолімфатичне введення вимагає проведення катетеризації ЛС. Це потребує мікрохірургічних навичок та відповідних інструментів. У зв'язку з цим В.С. Савельєвим, Ю.М. Левіним, А.А. Алексеевим та А.М. Мамедовим був запропонований нехірургічний спосіб підвищення вмісту препаратів в лімфі, який отримав назву «непрямої ендолімфатичної або лімфотропної терапії». Останній базується на введенні ліків підшкірно в ділянку тіла, що характеризуються добре розвиненими лімфокапілярними сітками. Найчастіше для цього використовується І-й міжпальцевий проміжок та середня третина задньої поверхні гомілки. Збільшення транспорту препарату з інтерстицію в лімфатичні капіляри здійснюється шляхом створення утруднення венозного відтоку при накладанні манжетки тонометра на стегно чи плече з формуванням тиску в межах 35-40 мм. рт. ст. впродовж 1,5-2 годин [9]. Аналогічний ефект викликає внутрішньотканинне введення лідази, трипсину, хімотрипсину. Дослідження показали, що даними властивостями володіють і розчини новокаїну, лідокаїну, здійснюючи місцевий вазопаретичний ефект та покращуючи проникність лімфатичних капілярів [6,8].

Мета дослідження – вивчити ефективність застосування лімфотропної протимікробної терапії гострих лімфаденітів у дітей.

Матеріали та методи

Лімфотропна терапія при лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у дітей на базі хірургічного відділення №2 ДМКЛН№1 застосовується протягом декількох років. За даний час були випробувані як ендолімфатичний, інтранодулярний, так і лімфотропний методи терапії. Інтранодулярне введення препарату слід здійснювати при обов'язковій УЗД навігації, що вимагає наявності УЗД апарату у відділенні та чіткого володіння хірургом даною методикою. Ендолімфатичний спосіб проводиться при катетеризації лімфатичної судини. У зв'язку з віковими та анатомічними особливостями, мікрохірургічними аспектами даної маніпуляції, додатковим анестезіологічним навантаженням для її проведення та тривалою інфузією препарату встановлено, що лімфотропне введення є оптимальним для дитячого віку поміж інтранодулярним та ендолімфатичним методами.

Для вирішення поставленої мети на базі хірургічного відділення №2 ДМКЛН№1 було відібрано 60 пацієнтів віком від 3 років з гострими ЛА інфекційної етіології різної локалізації. За методом протимікробної терапії останніх розподілено на дві групи (по 30 чол.): у першій (порівняльна група) застосовувався лімфотропний, а в другій (контрольна група) — внутрішньовенний шляхи введення препарату. У кожній із них виділено по дві підгрупи в залежності від стадії запального процесу: стадія ексудативно-інфільтраційних змін (серозний лімфаденіт) і абсцедування (гнійний лімфаденіт). Розподіл пацієнтів згідно віку та локалізації процесу був однаковим. Регіонарне лімфотропне введення здійснювалося у підшкірну клітковину I-го міжпальцевого проміжку руки чи ноги або ділянку шиї (на відстані 1,5 см від соскоподібного відростка) з використанням 0,25% новокаїну у кількості 1,5-2,5мл - як препарату, що покращує всмоктування АБ в лімфатичні капіляри та здійснює знеболення. Лімфотропно застосовували гентаміцин із розрахунку 1 мг/кг/добу, але не більше 60 мг (3мл) одноразово в перші дві доби, надалі через добу, внутрішньовенно - цефтріаксон у дозі 2мг/кг/добу із 8-годинним інтервалом. Критерієм для проведення лімфотропного методу була відсутність локальних гнійно-запальних процесів у ділянках ін'єкцій.

Місцеве лікування при серозному лімфаденіті здійснювалося шляхом накладання пов'язок із 25% розчином димексиду (препарат, що чинить протизапальну та знеболюючу дію) та УВЧ терапією, при абсцедуванні проводилося розкриття гнійного лімфаденіту та дренивання рани з подальшим веденням під високоосмолярними мазевими покриттями. Супутньо проводилась санація первинного вогнища інфекції (при його встановленні), протизапальна, знеболююча та дезінтоксикаційна терапія у разі потреби.

Для оцінки результатів використовували загальноклінічні (температурна реакція), лабо-

раторні (загальний аналіз крові (ЗАК), а саме: загальна кількість лейкоцитів та динаміка лейкоцитарної формули; ШОЕ), інструментальні (ультразвукова діагностика (УЗД)) методи, локальні прояви. Лабораторні показники визначалися при поступленні до стаціонару, на 3 та 5 доби; УЗД ЛВ — протягом 24 годин від моменту госпіталізації з контролем через дві доби, надалі - за потребою. Місцеві зміни відстежувалися щоденно. Критерієм відміни антибіотикотерапії були нормалізація загального стану і температури тіла, позитивні результати локальної динаміки та УЗД контролю, нормалізація лабораторних показників. Визначення ЗАК проводилося за стандартною методикою. УЗД проводилося на апараті LogiQ 5 із лінійним датчиком 7.5МГц.

Результати дослідження

У ході проведеного дослідження було встановлено, що найбільш часто уражаються ЛВ щелепно-лицевої ділянки, що склало 46,6% (28). Паховий ЛА спостерігався у 16,6% (10), кубітальний — у 3,3% (2), паховий — у 33,3% (20). Серед 60 пацієнтів найчастіше ЛА зустрічався у дітей раннього та дошкільного віку (до 7 років) — 50% (30); хлопчиків було 34 (56,7%) а дівчат - 26 (43,3%), що корелює з літературними даними щодо розподілу за статтю та віком. Вхідні ворота інфекції виявлено у 75% (24) при ураженні пахових, кубітальних та пахових ЛВ (котячі подряпини, місцеві гнійничкові процеси), та у 46% (13) — щелепно-лицевої локалізації (гнійно-некротичний гінгівіт, стоматит, гострий тонзиліт, ринофарингіт, каріозні зуби). Клінічно та за даними УЗД гнійний ЛА діагностовано у 36 дітей (60%), що потребувало розкриття і дренивання вогнища; серозний — у 20 (33,3%). У 4 дітей (6,7%) при УЗД виявлено початкові прояви деструктивних змін (абсцедування?) в ЛВ, що дозволяло розпочинати з консервативної терапії при динамічному контролі. Ультразвуковими критеріями даного діагнозу були: зниження ехогенності в ділянці воріт ЛВ, поодинокі анехогенні ділянки та збіднення судинного малюнку при кольоровому доплерівському картуванні.

При проведенні даного дослідження отримано наступні показники. На момент госпіталізації порушення загального стану відмічалось у 53% дітей, переважно раннього віку, із ЛА шийно-щелепно-лицевої ділянки. Локальні прояви обумовлювалися переважно болючістю та припухлістю в ділянці ЛВ. Підвищення температури тіла відмічалось у 86,6% (52), однак гектичних значень вона досягала лише у 13,3% (8). При гнійних ЛА після оперативного втручання її нормалізація протягом першої доби в групі порівняння відмічалась у 61,1% дітей (11) та до кінця другої доби спостерігалась у 94,4% дітей (17), на відміну від контрольної, в якій тільки на третю добу у 88,8% (16) пацієнтів даний показник був у межах норми. При серозних ЛА на фоні лімфотропної терапії на третю добу нормальна температурна реакція відмічалась у 83,3% (10), у контрольній же групі становила 66,7% (8). Дані показники представлені на відповідних діаграмах (рис.1 та рис.2).

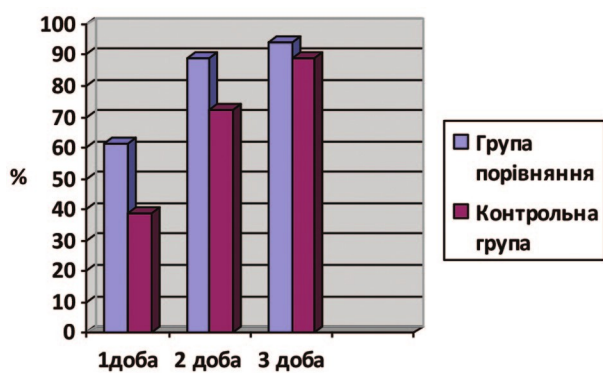


Рис 1. Динаміка нормалізації температури тіла при гнійних лімфаденітах, % дітей

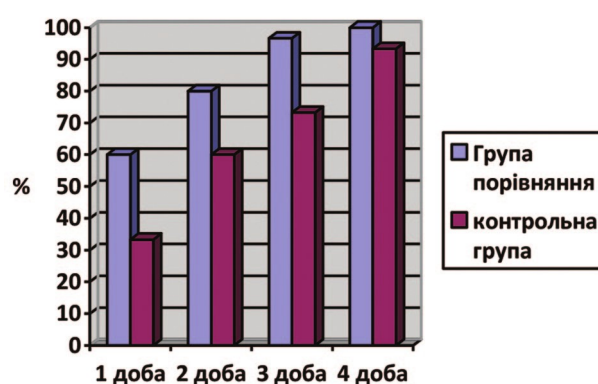


Рис 2. Динаміка нормалізації температури тіла при серозних лімфаденітах, % дітей

На момент госпіталізації лабораторні дані в обох групах вказували на наявність запального процесу: лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво у 80,0% (48),

зростання ШОЕ у 60,0% дітей (36). У ході проведення відповідного лікування відстежено динаміку основних лабораторних показників. Отримані дані представлені в таб. 1.

Таблиця 1

Динаміка основних лабораторних показників у дітей груп дослідження

Лабораторні показники	Доба госпіталізації	Гострий гнійний лімфаденіт (n=36)		Гострий серозний лімфаденіт (n=24)	
		Порівняльна група (n=18)	Контрольна група (n=18)	Порівняльна Група (n=12)	Контрольна група (n=12)
Лейкоцити, *10 ⁹ /л	1	11,6±3,4	11,2±2,8	12,4±3,3	12,8±2,4
	3	8,6±2,1	10,6±2,3	9,2±1,2	10,2±1,6
	5	7,2 ±1,6	8,8±1,2	8,6±1,1	9,4±1,3
Паличкоядерні нейтрофіли, %	1	8,2±3,4	7,8±2,2	9,6±1,4	8,8±3,3
	3	4,6±1,8	5,2±2,4	4,6±3,4	8,0±3,4
	5	3,2±1,5	2,8±1,2	2,4±0,2	4,2±0,2
Сегментоядерні нейтрофіли, %	1	68,6±8,4	70,6±6,6	72,2±2,6	69,6±6,6
	3	60,2±2,4	68,6±5,8	64,4±7,2	63,2±8,2
	5	54,6±7,2	52,6±6,4	55,7±5,4	58,6±4,4
ШОЕ, мм/год	1	11,6±3,4	11,2±3,6	12,6±4,4	11,8±3,8
	3	11,0±3,2	11,6±3,2	12,4±3,7	13,2±2,4
	5	9,6±2,8	10,2±1,2	10,6±2,2	10,8±1,7

Аналіз наведених величин показує, що при застосуванні лімфотропної протимікробної терапії в групі порівняння відмічається прискорена нормалізація лабораторних показників: зокрема, вже на третю добу вміст лейкоцитів та лейкоцитарна формула були в межах вікової норми у 93,3% пацієнтів, на відміну від контрольної групи, де даний результат

спостерігався лише на п'яту добу. Рівень ШОЕ був помірно підвищений в обох групах та характеризувався більш сповільненими темпами відновлення.

Динаміка локальних змін відстежувалася щоденно від моменту госпіталізації до виписки хворого зі стаціонару. Критерії та результати їх оцінки наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Динаміка локальних змін у дітей груп дослідження

Критерії	Порівняльна група	Контрольна група
Гострий гнійний лімфаденіт (після оперативного втручання)		
Терміни початку зменшення локальної гіперемії та набряку (день після операції)	2,55±0,25	3,05±0,15
Терміни припинення гнійної ексудації (день після операції) та початку	4,73±0,27	5,08±0,42
Гострий серозний лімфаденіт		
Терміни початку зникнення локальної гіперемії та набряку, доба госпіталізації	3,25±0,25	3,85±0,15
Терміни зникнення локальної болючості при пальпації, доба госпіталізації	2,75±0,25	3,55±0,25
Терміни початку зменшення ЛВ (УЗД контроль), доба госпіталізації	4,25±0,15	5,25±0,25

Враховуючи наведені показники, можна сказати, що протікання раньового процесу та загоєння післяопераційної рани в обох групах відбувалося подібно на відміну від гострих серозних ЛА, де в групі порівняння спостерігалися прискорені темпи зменшення ЛВ та локальної болочості. Слід також відмітити, що серед 4 госпіталізованих дітей, у яких за даними УЗД на момент госпіталізації було діагностовано початкову стадію деструкції ЛВ, при застосуванні лімфотропної терапії (2 дітей) вдалося купірувати подальший розвиток нагноєння та досягти одужання консервативно, тоді як в контрольній групі одній дитині на 3 добу при негативній динаміці локальних та ультразвукових змін довелося проводити оперативне втручання.

Із побічних проявів при застосуванні лімфотропної терапії слід відзначити незначну гіперемію в місці введення препарату у 3 дітей, яка зникла після накладання напівспиртового компресу на відповідну ділянку протягом 1 години. У контрольній групі початкові явища флебіту в ділянці постановки внутрішньовенного катетера відмічалися у 2 пацієнтів, що ліквідувалися протягом доби цим же методом. При цьому в двох випадках у даній групі виявлено алергічну реакцію на введення препарату, що потребувало його зміни.

Середня кількість ін'єкцій при лімфотропному введенні АБ, враховуючи динаміку клініко-лабораторних показників та локальних змін склала 4, а при

внутрішньовенному шляху – 15. Середній ліжкодень у групі порівняння при гнійних ЛА склав 7,0, а при серозних – 8,3, тоді як у контрольній – відповідно 9,5 в обох підгрупах.

Висновки

1. Застосування лімфотропної терапії при гострих лімфаденітах у дітей є патогенетично обґрунтованим.

2. При застосуванні протимікробної лімфотропної терапії у лікуванні бактеріальних лімфаденітів, як в стадії серозного запалення, так і абсцедування відмічалися прискорені темпи нормалізації температурної реакції організму, лабораторних показників та локальних проявів у порівнянні із внутрішньовенним введенням препарату.

3. Використання ЛТ у дітей на початковій стадії деструкції ЛВ (за даними УЗД) дозволило уникнути подальшого абсцедування та досягти одужання консервативним шляхом.

4. Застосування лімфотропного регіонарного введення АБ при даній патології дає змогу вводити препарат 1 раз кожні 24-48 год. і скоротити, таким чином, у 2-3 рази, як загальну дозу препарату, так і вдвічі - кількість ін'єкцій. Це має суттєве значення не тільки з економічних позицій, але й з огляду на зниження алергізації і токсичного впливу на організм протимікробної терапії.

Література

1. Зайков СВ. Дифференциальная диагностика синдрома лимфаденопатии. Клиническая иммунология. Алергология. Инфектология. 2012;4:16-24.
2. Харитонов ДЮ, Володин АИ, Дремалов БМ. Оптимизация дифференциальной диагностики острых лимфаденитов челюстно-лицевой области у детей. Детская хирургия. 2012;1:17-9.
3. Уніч НК, Бережний ВВ. Лімфаденопатії у дітей та підлітків: диференційна діагностика і лікарська тактика: навч.-метод. посіб. для лікарів-інтернів і лікарів-слухачів закладів післядипломної освіти. Київ, 2012. С. 17; 66-67.
4. Шулаков ВВ, Царев ВН, Смирнов СН. Современные алгоритмы диагностики и лечения воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: учеб. пособ. для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей. Москва: Новик; 2012. 91 с.
5. Лобач ЮБ. Імунологічні порушення в тканинах ясен у дітей із запальними неспецифічними захворюваннями піднижньощелепних лімфатичних вузлів та патогенетичне обґрунтування їх корекції в комплексному лікуванні [автореферат]. Полтава, 2015. С. 7.
6. Петренко ВМ. Лимфология как медико-биологическая наука: современные представления в России и история их развития. Научное обозрение. Медицинские науки. 2016;2:84-90.
7. Жаналіна БС. Лімфатичний транспорт лікарських препаратів з рефлекторної стимуляцією - новий підхід в лікуванні дітей з гострою одонтогенною інфекцією. Проблеми стоматології. 2000;3:137-9
8. Чернеховская НЕ, Шишло ВК, Андреев ВГ, Поваляев АВ. Лимфатическая терапия в практической медицине. Моква: МЕДпресс-информ; 2011. С. 26-35.
9. Выренков ЮЕ, Черняховская НЕ, Ефименко НА. Руководство по клинической лимфологии. Москва: ООО «Полимаг»; 2001. С. 115-8.
10. Вторенко ВИ, Есипов АВ, Мусаилов ВА, Шишло ВК. Лимфатическая терапия в хирургической практике. Хирургическая практика. 2014;3:4-9.

ПРИМЕНЕНИЕ ЛИМФОТРОПНОЙ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ЛИМФАДЕНИТОВ У ДЕТЕЙ

М.А. Талько

Национальная медицинская академия
последипломного образования
им. П.Л. Шупика МЗ Украины, Киевская
городская детская клиническая больница №1
(г.Киев, Украина)

Резюме

Цель исследования - изучить эффективность применения лимфотропной противомикробной терапии острых лимфаденитов у детей.

Материалы и методы. Для решения поставленной задачи на базе хирургического отделения №2 ДГКБ№1 были отобраны 60 пациентов в возрасте от 3 лет с острыми ЛА инфекционной этиологии различной локализации. По методу терапии последних разделено на две группы по 30 чел.: в первой (сравнительная) применялся лимфотропный, а во второй (контрольная) - внутривенный пути введения препарата. В каждой из них выделено по две подгруппы в зависимости от стадии воспалительного процесса: экссудативно-инфильтрационных изменений и абсцедирования. Распределение пациентов в данных группах по возрасту, локализации процесса было одинаково. Регионарное лимфотропное введение антибиотика осуществлялось подкожно на глубину 1,5-2 см в промежуток между I и II пальцами руки, ноги или участок сосцевидного отростка, по общеизвестной методике с использованием 0,25% новокаина. Лимфотропно применяли гентамицин из расчета 1 мг / кг / сут. с интервалом 24 часа в первые двое суток, в дальнейшем - через сутки, внутривенно - гентамицин в дозе 2 мг / кг / сут с 8 - часовым промежутком. Местное лечение при серозном лимфадените осуществлялось путем наложения повязок с 25% раствором димексидина и УВЧ терапией, при абсцедировании - оперативное вмешательство. Для оценки результатов использовали динамику температурной реакции, лабораторных показателей (уровень лейкоцитов и лейкоцитарная формула, СОЭ), ультразвуковой картины и локальные проявления. Критерием отмены противомикробной терапии были нормализация температуры тела, положительная динамика локальных и ультразвуковых данных, нормализация лабораторных показателей.

Результаты исследования. При проведении данного исследования получены следующие результаты. На момент госпитализации нарушения общего состояния отмечалось у 53% детей преимущественно младшего возраста с ЛА шейно-челюстно-лицевой области. Повышение температуры тела отмечалось в 86,6% (52), однако гектических значений она достигала лишь в 13,3% (8). При гнойных ЛА после оперативного вмешательства ее нормализация в течение первых суток в группе сравнения отмечалась у 61,1% детей (11)

LYMPHOTROPIC ANTIBACTERIAL THERAPY IN THE TREATMENT OF ACUTE LYMPHADENITIS IN CHILDREN

M.O. Talko

Shupyk National Medical Academy of
Postgraduate Education, the Ministry of Health
of Ukraine, Kyiv City Clinical Hospital № 1
(Kyiv, Ukraine)

Summary

The aim. To determine the effectiveness of lymphotropic antibacterial therapy of acute lymphadenitis in children.

Materials and methods. To solve this problem at the Surgical department №2 of Kiev City Children's Hospital № 1 there were selected 60 patients aged 3 years with acute bacterial LA of various locations. According to recent antibiotic therapy method the patients were divided into two groups of 30 people: lymphotropic injections were administered in the first (comparative) group and parenteral injections - in the second (control) one. Each of the groups divided in two subgroups depending on the stage of inflammation, exudative phase-change infiltration and abscess formation. The distribution of patients in these groups according to the age, process locations was equal. Regional lymphotropic injection was carried out in the area between the first and second fingers, feet toes or mastoid area according to the traditional method by using 0,25% novocaine. Lymphotropic gentamicin injections administered at a dose of 1 mg / kg / day with 24- hour intervals between doses during the first two days, later with the day and night interval, parenterally there was administered gentamicin at a dose of 2mg / kg / day with 8- hour interval. The local treatment of serous lymphadenitis was carried out by dimexide and rifampicin solution applications and UHF therapy, in case of abscess formation surgical intervention was performed. Dynamic temperature response, laboratory parameters (level of white blood cells and differential leukocyte count, ESR), ultrasound pictures and local reactions indices were used to evaluate the results. The criterion for discontinuing the antibiotic therapy was the normalization of body temperature, positive dynamics of local changes and ultrasound data, normalization of laboratory parameters.

Results. The following figures received during the study. For the time of hospitalization 53% of children, mostly younger aged, with LA in cervical-maxillofacial area suffered from deteriorated health condition. The temperature rise observed in 86.6% (52) of cases, but it reached hectic values only in 13.3% (8) of cases. At purulent LA after surgery, the temperature normalized during the first day in 61.1% of children (11) of the comparative group, and by the end of the second day - in 94.4% (17), whereas in the control group this index was normal in 88.8% (16) of patients only for the third day. In case of serous LA the normal temperature reaction was observed on

и к концу вторых суток - у 94,4% (17), в отличие от контрольной, в которой только на третьи сутки у 88,8% (16) пациентов данный показатель был в пределах нормы. При серозных ЛА на фоне лимфотропной терапии на третьи сутки нормализация температурной реакции отмечалась у 83,3% (10), в контрольной же группе - у 66,7% (8). На момент госпитализации лабораторные данные в обеих группах указывали на наличие воспалительного процесса: лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево у 80% (48), увеличенные показатели СОЭ у 60% (36). При применении лимфотропной антибактериальной терапии в сравнительной группе отмечалась ускоренная нормализация лабораторных показателей: уже на третьи сутки содержание лейкоцитов и лейкоцитарная формула были в пределах возрастной нормы у 93,3% пациентов в отличие от контрольной группы, где данный результат наблюдался лишь на пятый день. Уровень СОЭ был умеренно повышенным в обеих группах и характеризовался более замедленными темпами восстановления. Течение раневого процесса и заживления послеоперационной раны в обеих группах проходило одинаково, в отличие от острых серозных ЛА, где в группе сравнения наблюдались ускоренные темпы уменьшения размеров и болезненности лимфатических узлов. Среднее количество инъекций при лимфотропном введении АБ составило 4, а при внутривенном пути - 15. Средний койко-день в группе сравнения при острых гнойных ЛА составил 7,0, а при серозных - 8,3, тогда как в контрольной - 9,5 в обеих группах.

Выводы

1. Применение лимфотропной терапии при острых лимфаденитах у детей является патогенетически обоснованным.

2. При применении антибактериальной лимфотропной терапии в лечении бактериальных лимфаденитов, как в стадии серозного воспаления, так и абсцедирования, отмечалась ускоренная нормализация температурной реакции организма, лабораторных показателей и локальных проявлений.

3. Использование лимфотропной терапии у двух детей в начальной стадии деструкции ЛВ (по данным УЗИ) позволило избежать нагноения и достичь выздоровления консервативным путем.

4. Применение лимфотропной регионарной введения АБ при данной патологии позволяет вводить препарат 1 раз каждые 24-48 часов и сократить, таким образом, как общую дозу в 2-3 раза, так и количество инъекций. Это существенно не только с экономических позиций, но и учитывая снижение аллергизации и токсического воздействия на организм антибиотикотерапии.

Ключевые слова: лимфотропная терапия; антибиотикотерапия; острый лимфаденит.

the third day of the LT in 83.3% (10) of cases in the comparative group, whereas in the control group it was 66.7% (8).

At the time of hospital admission the laboratory data in both groups indicated the inflammation: leukocytosis with a shift to the left in the differential count in 80% (48) of cases, increased ESR in 60% (36) of cases and the high C-reactive protein concentration in 76.6% (46) cases. When using lymphotropic antibacterial therapy (comparative group) there was observed accelerated normalization of the laboratory values: on the third day the leukocytes level and differential leukocyte count were within the age norm in 93.3% of patients, whereas in the control group such result was observed only on the fifth day. ESR levels were moderately elevated in both groups and were normalized slower.

Postsurgical wound healing in both groups was simultaneous, by contrast with acute serous LA, where the comparison group experienced faster normalization, especially when concerned the reduced swelling of lymph nodes and local pain.

The average number of lymphotropic injections of AB was 4 and the parenteral injections were 10. The average bed day in the control group with acute purulent LA was 7.0, while in case of serous LA it was 8.3, whereas in the control - 9.5 respectively.

Conclusions.

1. The use of lymphotropic therapy in acute lymphadenitis in children is pathogenetically substantiated.

2. There was observed quicker normalization of temperature reactions, laboratory parameters and local manifestations when using lymphotropic antibacterial therapy in the treatment of bacterial lymphadenitis, both in the stage of serous inflammation and abscess formation

3. The use of lymphotropic therapy in two children with the early stage of the lymph nodes destruction (according to ultrasound data) has allowed to avoid festering and achieve recovery conservatively.

4. The use of regional lymphotropic administration of AB in case of this pathology makes it possible to insert the drug 1 time every 24-48 hours and thereby 2-3 times reduce the total dosage, as well as the number of injections. It is important, not only economically, but also taking into account the sensitization reduction and toxic effects of antibiotic therapy.

Keywords: lymphotropic therapy; antibiotic therapy; acute lymphadenitis.

Контактна інформація:

Талько Максим Олександрович - аспірант кафедри дитячої хірургії Національної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика (м.Київ, Україна).

Контактна адреса: вул.Дорогожицька, 9, м.Київ, 04112, Україна.

Контактний телефон:
+3809813333098

e-mail: madmax56@ukr.net

Контактная информация:

Талько Максим Александрович - аспирант кафедры детской хирургии Национальной академии последипломного образования имени П. Л. Шупика (Киев, Украина).

Контактный адрес: ул.Дорогожицкая, 9, Киев, 04112, Украина.

Контактный телефон:
+3809813333098

e-mail: madmax56@ukr.net

Contact Information:

Talko Maksym - Postgraduate Department of Pediatric Surgery Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, the Ministry of Health of Ukraine (Kiev, Ukraine).

Contact address: vul.Dorohozhytska, 9, Kiev, 04112, Ukraine.

Telephone: +3809813333098

e-mail: madmax56@ukr.net

© «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», 2017
© М.О.Талько, 2017

© «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine», 2017
© M.Talko, 2017

УДК: 618.3-06:[618.15/.16-022.6:578.825]-036.87:612.017.1
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.2.24.2017.7

STATE OF IMMUNITY IN PREGNANT WITH RECURRENT FORMS OF UROGENITAL HERPES INFECTION

N. A. Shcherbina, L. A. Vygivska

Kharkiv National Medical University
(Kharkiv, Ukraine)

Summary

Objectives. To study the nature of changes in some indices of systemic immunity and cytokine profile in pregnant with recurrent form of HSV-1,2 in the 2nd and 3rd trimesters of pregnancy.

Materials and methods. The study involved examination of 50 pregnant with urogenital recurrent herpes virus infection with ultrasonographic signs of intrauterine infection of the fetus at gestational term of 28-41 weeks. Group 1 included 28 pregnant with active stage of infection; Group 2 comprised 22 pregnant with latent course of the disease. Control group consisted of 50 healthy pregnant at the same gestational term without bacterial or viral infection. The study involved the assessment of population and subpopulation content of the circulating pool of lymphocytes in serum by flow cytometry, determination of systemic profile of IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α in serum and local level of TNF- α in vaginal secretion by ELISA. The comparison with the control group was carried out using the nonparametric Mann-Whitney test.

Results. In the 2nd and 3rd trimesters of gestation the pregnant with recurrent genital herpes, regardless of its form, were found to have a deficiency of circulating pool of lymphocytes with phenotype CD4 +, CD8 +, an increase in NK cells and markers of early (CD25 +) and late (HLA-DR) activation. The study showed an increase in the level of proinflammatory cytokines IL-1 β , TNF- α , IL-6 and a decrease in the anti-inflammatory mediator IL-10 at a statistically significant level compared with the indices for physiological pregnancy. The increase in the circulating pool of pro-inflammatory cytokines was accompanied by an increase in the local production of TNF- α in vaginal secretion.

Conclusions.

1. In the 2nd and 3rd trimesters of gestation the patients with recurrent genital herpes, regardless of the stage of the infection, secondary to a decrease in the circulating pool of CD3+, CD4+, CD8+ lymphocytes, were shown to have an increase in the killer activity of lymphoid cells with a simultaneous increase in the number of lymphocytes bearing markers of cellular cytotoxicity activation (CD25+, HLA-DR), which indicated a priority in the expression of cytotoxic reactions.

2. Recurrence of genital herpes virus infection in the 2nd and 3rd trimesters of gestation was associated with a shift in Th-1/Th-2 ratio towards Th-1predominance, which was expressed by an increase in the systemic level of IL-1 β , TNF- α with a decrease in IL-10 peripheral circulation.

3. Recurrent genital herpes in the 2nd and 3rd trimesters of gestation was accompanied by an almost 3-fold increase in the local level of TNF- α , compared with physiological pregnancy, more severe in the active form compared with the latent one.

Key words: Recurrent genital herpes; cellular immunity; cytokines.

Introduction

Viral infections of the reproductive system are among the most widespread diseases among women of childbearing age and are considered to be one of the challenges in modern obstetrics and perinatology, determining unfavorable course and outcome of pregnancy, fetal and neonatal pathology, high maternal and perinatal morbidity and mortality [1, 2]. Genital herpes, which belongs to sexually transmitted infections, is one of such diseases. The causative agent of genital herpes is herpes simplex virus (HSV). In pregnant women, HSV-1,2 is detected in 17-50% of cases and is registered 2 times more often than in non-pregnant women of reproductive age [3-5].

In the etiologic structure of infectious abnormalities perinatal loss due to HSV-1,2 comprises 38.7% and its teratogenic activity among all the viruses is exceeded only by rubella virus [6-8].

Primary HSV infection during pregnancy and intrauterine infection are known to present a particular danger due to the development of congenital herpes virus infection with a high risk of internal organ impairment in fetus and newborn caused by the lack of sufficient level of antibodies

in mother [5]. However, recurrent herpes virus infection with asymptomatic course and long latent period, which can be activated with a decrease in the effectiveness of immune protection secondary to gestational transient immunosuppression, leading to intrauterine infection of the fetus and its development, presents a similar challenge [9]. According to some authors [10], the risk of intrauterine infection in chronic recurrent infections varies from 0.05 to 24.5%, with placental insufficiency and fetal loss occurring at about the same frequency as in acute forms.

An increase in recurrence of genital herpes and an increase in the incidence of asymptomatic cases are observed at late gestational terms. By the time of delivery, 2.0-5.0% of seropositive mothers are diagnosed with recurrence of genital herpes. The risk of mother-to-child transmission is highest with direct contact with the infected genital secret of the mother during childbirth and comprises 90%. In such a transmission the incidence of neonatal infection is 40-50%, mortality rate is 40% [11]. Thus, pregnant women with IgG to HSV-1,2 are at risk of developing intrauterine infections of the fetus and newborn.

Herpes infection, like any opportunistic infection, is associated with the state of the immune system,

therefore, activation of latent HSV-1,2 infection during pregnancy increases the potential risk of transmission to fetus, and entirely depends on the state of the mother's immune system. That is why it is essential to employ not only the methods of specific indication of HSV infection, but also the system of immunological observation of pregnant infected with herpes simplex virus [12-15].

Despite a certain progress in scientific and clinical understanding of the role of herpes infection in the development of complications of pregnancy at various stages of gestation, there are few studies concerning changes in the immune system at the level of cytokine regulation of the immune response during the reactivation of genital herpes. The formation of chronic forms of infection may probably occur due to a reduced sensitivity of herpes viruses and macroorganism cells to the action of the immune response mediators or inadequate production of the latter.

At present, obstetricians and gynecologists pay much attention to the study of local immune subsystems, in particular, local immune disorders of cervico-vaginal area [16]. The development of perinatal complications secondary to genital herpes is primarily determined by the condition of local protection of the reproductive tract. In HSV-1,2 infection it is impossible to predict the severity of immune response reactions, since key changes occur locally and at different times [3,5]. In scientific literature TNF- α occupies an undisputed leading place regarding the assessment of the effects and mechanisms of impact on the severity and directivity of immune responses in the development of local and systemic manifestations of the inflammatory response both independently and in synergy with IL-1 and IL-6 [18].

Therefore, the study of immunological features of chronic genital herpes infection activation in pregnant and the type of immune response is still of scientific interest, since it helps to extend the understanding of immunological features of recurrence of the disease against the background of gestation, allowing to optimize the guidelines for immuno-oriented therapy and prevention of intrauterine infection of the fetus and newborn.

The purpose of this study is to assess the state of immunity, systemic cytokine profile and local production of TNF- α in pregnant with a recurrent form of HSV-1,2 and intrauterine infection of the fetus in the 2nd and 3rd trimesters of gestation.

Materials and methods of the study. The study involved a prospective examination of 50 seropositive pregnant with recurrent genital herpes virus infection (RGHVI) caused by HSV-1,2 and with class G antibodies. All the patients were diagnosed with intrauterine infection of the fetus according to ultrasonographic findings.

The inclusion criteria were as follows: gestational age from 28 to 41 weeks, singlet progressive pregnancy, occurring in the natural cycle; presence of IgG antibodies to HSV-1,2 with an avidity index > 60%, informed consent of a woman to use biological material for scientific purposes. Exclusion criteria were: multiple pregnancy, pregnancy with rhesus sensitization, severe somatic pathology and chronic diseases in decompensation stage (diseases of liver,

kidney, cardiovascular system with impairment of their function), previous ovulation stimulation, in vitro fertilization, chromosomal abnormalities and congenital malformations of the fetus.

The diagnosis was made basing on presentation, taking into account the prodromal pain symptoms and typical small vesicular eruptions in the pregnant. Genital HSV-1,2 diagnosis was verified by comprehensive clinical laboratory examination, including history taking, patients' complaints, qualitative detection of HSV-1,2 DNA in biological samples by PCR.

IgG antibodies to HSV-1,2 were detected by using Vector-VPG test system IgG-stripe produced by CJSC Vector-Best, Russia and avidity index was determined by using VektoVPG-1,2-IgG-avidity test system, manufactured by CJSC Vector-Best, Russia in serum (plasma) of human blood on Stat Fax 303+ immunoassay analyzer.

Group 1 consisted of 28 pregnant with typical clinical manifestations of genital herpes before (based on history taking) and during pregnancy, the presence or absence of VPG-1,2 DNA in the cervical canal, with mandatory presence of IgG antibodies to HSV-1,2 and avidity index > 60% – RGHVI in activation phase.

Group 2 included 22 pregnant who had a history of typical clinical manifestations of genital herpes that were absent at the time of examination, the presence or absence of HSV-1,2 DNA in the cervical canal with IgG antibodies to HSV-1,2 and avidity index > 60% – RGHVI in latent stage. Groups 1 and 2 were the main ones in this study.

The control group consisted of 50 healthy pregnant, who had no bacterial and viral infections (absence of antibodies, negative PCR and negative bacteriological method of HSV identification) during serological and microbiological studies.

A clinical laboratory examination, evaluation of immunographic findings, as well as determination of the production of IL-1 β , IL-6, IL-10 and TNF- α by whole-blood leukocytes *ex vivo* were carried out for pregnant of all observation groups. Vaginal secretion was the material for the assessment of local TNF- α production.

Blood sampling to study the phenotypic characteristics of immunographic findings was made from a cubital vein to a Vacuutainer tube (GreinerBioOne, Austria). Determination of population and subpopulation composition of lymphocytes and activation markers (CD25+, HLA-DR) was performed on FACSCalibur (USA) flow cytometer (CellQuest Pro software) using standard protocols. The content of IL-1 β , IL-6, IL-10 and TNF- α was determined in blood serum by enzyme immunoassay using reagent kits manufactured by CJSC Vector-Best according to the attached instructions, the concentration was expressed in pg/ml.

Statistical processing was performed using STATISTICA software (version 6.0). A nonparametric method of statistics, the Mann-Whitney test (for unbound sampling) was used taking into account normal distribution test. Differences were considered statistically significant in $p < 0.05$. Numerical values in the tables are presented as median (Me) and interquartile range (LQ 25%; UQ 75%).

The conducted studies were carried out in accordance with the Helsinki Declaration of the

World Medical Association "Ethical principles of medical research involving people as subjects of research" and were approved by the Committee on Biomedical Ethics at KhNMU in accordance with the principles of the Convention on Biomedicine and Human Rights.

Results and their discussion

Assessment of the main subpopulations of lymphocytes showed a significant decrease in the relative content of circulating pool of total thymus-dependent lymphocytes (CD3+) and helper/inducers (CD4+) and a decrease in suppressor/cytotoxic (CD8+) in peripheral blood of seropositive pregnant with recurrent genital infection (Table 1) more severe in its activation. The decrease in T-lymphocyte helper cells with CD3+CD4 phenotype and T-cytotoxic lymphocytes with CD3+ CD8+ phenotype is a direct confirmation of the recurrence of chronic HSV-1,2 infection [19, 20].

Conspicuous is the fact of a significant increase

in the content of natural killer (NK) in both groups of seropositive to HSV-1,2 pregnant, regardless of the stage of the infectious process. An increase in the number of NK-lymphocytes with CD3-CD16+ CD56+ phenotype is the evidence of the activation of cytotoxic reactions due to their ability to lyse target cells infected with intracellular antigens, in particular, viruses.

A statistically significant increase in lymphocytes with CD3+CD25+ phenotype, which are markers of early activation of T-lymphocytes, in both groups of seropositive pregnant, indicates an early stage of inflammatory process development. As for the marker of late activation of T-lymphocytes CD3+HLA-DR+, which is an indicator of the severity and strength of the immune response, there was an increase in its number in both groups of pregnant compared with the control, more severe in the active stage of recurrent genital herpes. An increase in the expression of this marker on T-lymphocytes always indicates the presence of chronic inflammation.

Table 1

Phenotypic characteristics of peripheral blood lymphocytes, systemic level of cytokines and local production of TNF- α in RGHV1 (Me; LQ- UQ)

Indices under investigation	Control group (n=50)	Group 1 (n=28)	Group 2 (n = 22)
CD3+, %	75.5(70.5-78.4)	56.6 (37.2-65.6)*	63.5 (41.0-74.8)*
CD3+CD4+, %	47.2(39.4 -53.8)	30.2(26.9-40.7)*	33.0(27.6-48.9)*
CD3+CD8+, %	24.3(23.5-32.5)	23.0 (19.6-28.0)	20.9 (16.8-30.4)
CD3-CD16+CD56+			
(NK), %	10.3(8.5-14.6)	14.5(7.3-21.8)*	15.7 (7.9-23.6)*
CD3+D16+CD56+% (NKT),%	5.5 (4.5- 6.3)	11.0(5.6-16.5)	9.8(4.9-14.7)
CD19+, %	10.5(8.5-13.5)	11.9 (6.0-16.8)	10.8 (7.4-15.2)
CD3+CD25+, %	9.2 (7.8-10.5)	13.2(8.6-19.0)*	11.4 (9.7-15.8)*
CD3+HLA-DR+, %	11.7 (8.7- 14.7)	16.6 (12.5-20.1)*	13.0 (10.4-15.7)
IL-1 β , pg/ml	34.6 (28.1-40.18)	65.0 (60.1-70.2)*	60.3(55.7-65.3)*
IL-6, pg/ml	5.2 (0.9-8.2)	22.4(7.5-33.6)*	19.9(9.95-29.9)*
IL-10, pg/ml	15.5 (12.5-20.1)	8.7 (4.4-13.1)*	10.7 (5.4-14.05)*
TNF- α , pg/ml	34.6(28.1-42.4)	67.6(33.8-91.4)*	56.1(28.1-84.2)*
Local TNF- α , pg/ml	5.6(2.8-8.4)	16.7 (10.4-25.1)*	13.1(8.1-18.15)*

Note: * - indices had a statistically significant difference from the control group, $p < 0.05$ (Mann-Whitney test).

Determination of the content of proinflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α and anti-inflammatory mediator IL-10 in serum of seropositive pregnant with recurrent HSV-1,2 infection showed a significant increase in the content of pro-inflammatory cytokines in both groups as compared with the control.

Thus, levels of IL-1 β and TNF- α increased 2-fold in both observation groups as compared with physiological pregnancy, and IL-6 increased 4-fold ($p < 0.05$). At the same time, the amount of IL-10 was reduced 1.8-fold in the group with clinical manifestations of recurrence and 1.5-fold in the group with latent course.

TNF- α is known to be one of the main cytokines capable of directly damaging the target cells and lysing cells infected with the virus. In exacerbation of herpes

infection during gestation, the activation of the synthesis of this cytokine, exceeding that of a physiological pregnancy, may indicate not only the activity, but also the severity of the infectious process [21].

A high level of pro-inflammatory cytokines IL-1 β and TNF- α production indicates the activation of the macrophage link of the immune system with a release of immunoregulatory factors involved in the pathogenesis of inflammatory responses development (IL-1 β , IL-6, TNF- α). This determines the direction of the immune response on Th-1 pathway, instead of Th-2 pathway required during pregnancy [22].

The increase in IL-6 levels in the 2nd and 3rd trimesters of gestation, on the one hand, serves as a marker for latent intrauterine infection [23], and on the other hand, activating the function of neutrophils,

antibody formation and production of acute phase proteins, performs antiviral function in exacerbation of infection [24].

Assessment of TNF- α content in the vaginal secretion of pregnant with RGHVI showed a significant increase in its level in both groups of subjects, more severe when the infection was activated compared to the physiological course of pregnancy, namely 16.7 (10.4-25.1) pg/ml, 13.1 (8.1-18.15) pg/ml against 5.6 (2.8-8.4) pg/ml, respectively ($p < 0.05$).

In normal pregnancy the cytokine balance shifts towards immunosuppressive cytokines (IL-4, IL-10, TNF- β), whose action is directed to inhibition of cellular immunity reactions [25, 26]. Being a multifunctional cytokine with pro-inflammatory immunoregulatory properties, TNF- α is necessary for the normal development of pregnancy, provided its level is stable throughout the gestation process. On the other hand, one of the biological effects of TNF- α is the stimulation of pro-inflammatory cytokines synthesis. The local increase in TNF- α production in pregnant with RGHVI in the 2nd and 3rd trimesters of gestation revealed in our study leads to an increase in migration of immunocytes with cytotoxic properties – NK cells, markers of early and late activation, indicating a chronic inflammatory process. According to some authors [18], this “local release of TNF- α detected in the inflammatory focus is more informative compared to serum blood findings”.

Considering the fact that in our study all the pregnant women with recurrence of genital herpes were diagnosed with intrauterine infection of the fetus on the basis of echographic findings, it is advisable to use the local level of TNF- α when studying the contribution of the cytokine link to the pathogenesis of IUI development in RGHVI in the 2nd and 3rd trimesters of gestation, as well as when

elaborating guidelines for immuno-oriented therapy as one of the criteria of its effectiveness.

Conclusions

1. Patients with recurrent genital herpes in the 2nd and 3rd trimesters of gestation, regardless of the stage of the infectious process, secondary to a decrease in the circulating pool of CD3 +, CD4 +, CD8 + lymphocytes, were found to have an increase in the killer activity of lymphoid cells with a simultaneous increase in the number of lymphocytes bearing markers of activation of cellular cytotoxicity (CD25+, HLA-DR), which indicated a priority of the expression of cytotoxic reactions.

2. Recurrence of herpes virus infection in the 2nd and 3rd trimesters of gestation was associated with a shift in the Th-1/Th-2 ratio towards the predominance of Th-1, which was expressed by an increase in the systemic level of IL-1 β , TNF- α with a decrease in peripheral circulation of IL-10.

3. Recurrent genital herpes in the 2nd and 3rd trimesters of gestation was accompanied by a 3-fold increase in the local level of TNF- α , in comparison with physiological pregnancy, more severe in active course compared with latent one.

Prospects for further study. Given the steady increase in IUI incidence, the problems of its diagnosis and pathogenesis, the study of the features of cytokines functioning, which play an important role in the development of antiviral immunity, at the local and systemic levels, will allow us to identify a risk group for the development of this pathology using clinical and laboratory control and elaborating an individual approach to the management of pregnant with RGH. Determining the local immunity of the vagina in the 2nd and 3rd trimesters of gestation can be promising in terms of carrying out prophylactic measures to prevent IUI development in newborns.

References

1. Мальцева ЛИ. Современные проблемы инфекционной патологии в акушерстве и гинекологии. Практична медицина. 2010;2:20-3.
2. Глинских НП, Порываева АП, Александрова НН, Некрасова ТС. Особенности течения беременности и исходы родов при урогенитальной герпетической инфекции. Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2012;21:66-70.
3. Долгушина НВ, Макацария АД. Вирусные инфекции у беременных: руководство для врачей. Москва: Триада-Х; 2009. 144 с.
4. Haun L, Kwan N, Hollier LM. Viral infections in pregnancy. *Minerva Ginecol.* 2007 Apr;59(2):159-74.
5. Guerra B, Puccetti C, Cervi F. The genital herpes problem in pregnancy. *G Ital Dermatol Venereol.* 2012 Oct;147(5):455-66.
6. Давыдова ЮВ. Профилактика перинатальных инфекций и их последствий у беременных. Репродуктивная эндокринология. 2013;3:17-35.
7. Кузьмин ВН, Арсланян КН, Харченко ЭИ. Современный взгляд на проблему внутриутробной инфекции. Лечащий врач. 2016;3:44-6.
8. Cherpes TL, Matthews DB, Maryak SA. Neonatal herpes simplex virus infection. *Clin Obstet Gynecol.* 2012 Dec; 55(4): 938–944. doi: 10.1097/GRF.0b013e31827146a7.
9. Львов НД, Абдулмеджидова АГ. Иммунные критерии активации герпесвирусной инфекции у женщин с физиологическим течением беременности. Вопросы вирусологии. 2015;1:37-40.
10. Липатов ИС, Тезиков ЮВ, Санталова ГВ, Овчинникова МА. Профилактика рецидивов герпетической инфекции у беременных и внутриутробного инфицирования плода вирусом простого герпеса. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014;4:63-8.
11. Островская ОВ, Наговицына ЕБ, Ивахнишина НМ, Власова МА. Врожденные и перинатальные герпесвирусные инфекции. Хабаровск: Издательский дом «Арно»; 2014. 124 с.

12. Кицак ВЯ. Вирусные инфекции беременных: патология плода и новорожденных. Информационно-методическое пособие. Новосибирск: ЗАО «Вектор-Бест»; 2004. 84 с.
13. Островская ОВ, Супрун СВ, Власова МА, Наговицына ЕБ, Ивахнишина НМ, Бердаков ЮН, и др. Значимость антенатального скрининга беременных женщин на наличие маркеров активизации герпес-инфекции и фламидиоза. Дальневосточный медицинский журнал. 2013;3:43-6.
14. Павлов ОГ. Системный подход к анализу причин развития инфекции у новорожденных в раннем неонатальном периоде. Вестник новых медицинских технологий. 2010;17(3):74-5.
15. Собчак ДМ, Волский НЕ, Свинцова ТА, Щуклина ТВ, Бутина ТЮ, Кушман КВ, и др. Иммунная система человека и особенности патогенеза герпетической инфекции (обзор). Современные технологии в медицине. 2014;6(3):118-27.
16. Кургуров НИ, Евстигнеева НР, Кузнецова ЮН, Зильберберг НВ, Сергеев АГ. Микоплазменные инфекции урогенитального тракта: монография. Курган: Зауралье; 2010. 132 с.
17. Прилепская ВН, Назарова НМ, Новикова ЕП, Трофимов ДЮ, Бурменская ОВ, Безнощенко О.С. Иммунологические и молекулярно-биологические маркеры, ассоциированные с хроническим цервицитом (обзор литературы). Гинекология. 2013;15(3):46-51.
18. Favour O, Eghafona NO, Okojie R. Cellular Immune Status and Inflammatory Markers in Herpes Simplex Virus Type-2 Seropositive Pregnant Women. American Journal of Biomedical Sciences. 2016 Jan;8(2):177-85.
19. Боровкова ЛВ, Замыслова ВП. Современные методы диагностики и лечения генитального герпеса (обзор). Медицинский альманах. 2011;6:102-6.
20. Башкина ОА, Касымова ЕБ, Галимзянов ХМ, Бахмутова ЛА, Степо МВ. Перспективы диагностики и лечения герпесвирусной инфекции у беременных и детей. Астрахань: АГМА; 2013. 96 с.
21. Ермолина ЛН, Просекова ЕВ, Родионова ОМ. Локальный и системный уровень фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и его динамика у беременных с рецидивирующим генитальным герпесом. Цитокины и воспаление. 2006;5(4):17-21.
22. Долгих ТИ. Совершенствование лабораторной диагностики инфекционной перинатальной патологии. Российский иммунологический журнал. 2012;6(2):3-5.
23. Орджоникидзе НВ, Тютюнник ВЛ. Алгоритм обследования беременных с высоким инфекционным риском. Русский медицинский журнал. 2001;6:215-7.
24. Веропотвелян ПН, Веропотвелян НП, Гужевская ИВ. Цитокины в системе мать-плацента-плод при физиологическом и патологическом течении беременности. Здоровье женщины. 2013;1:126-9.
25. Чистякова ГН, Газилова ИА, Ремизова ИИ, Черданцева ГА, Черешнев ВА. Оценка цитокинового профиля при физиологической и патологически протекающей беременности. Цитокины и воспаление. 2007;1:3-8.
26. Gomez-Lopez N, Hernandez-Santiago S, Lobb AP, Olson DM, Vadillo-Ortega F. Normal and premature rupture of fetal membranes at term delivery differ in regional chemotactic activity and related chemokine/cytokine production. Reprod Sci. 2013 Mar;20(3):276-84. doi: 10.1177/1933719112452473.

**СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА
У БЕРЕМЕННЫХ С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ
ФОРМОЙ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ
ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ**

Н.А.Щербина, Л.А.Выговская

**Харьковский национальный медицинский
университет МЗ Украины
(г. Харьков, Украина)**

Резюме

Цель. Изучение характера изменений некоторых показателей системного иммунитета и цитокинового профиля у беременных с рецидивирующей формой ВПГ-1,2 во II и III триместрах гестации.

Материалы и методы. Обследовано 50 беременных с урогенитальной рецидивирующей герпесвирусной инфекцией, имеющих УЗ-признаки внутриутробного инфицирования плода, срок гестации – 28-41 неделя. 1 группа – 28 беременных с активной стадией инфекции; 2 группа – 22 беременных с латентным течением заболевания. Контрольную группу составили 50 здоровых беременных на аналогичных сроках гестации при отсутствии бактериальной и вирусной инфекции. В сыворотке крови определяли популяционный и субпопуляционный состав циркулирующего пула лимфоцитов методом

**СТАН ІМУНІТЕТУ У ВАГІТНИХ
З РЕЦИДИВУЮЧОЮ ФОРМОЮ
УРОГЕНІТАЛЬНОЇ
ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ**

М.О.Щербина, Л.А.Вигівська

**Харківський національний медичний
університет МОЗ України
(м. Харків, Україна)**

Резюме

Мета. Вивчення характеру змін деяких показників системного імунітету та цитокинового профілю у вагітних з рецидивуючою формою ВПГ- 1,2 в II та III триместрах гестації.

Матеріали і методи. Обстежено 50 вагітних з урогенітальною рецидивуючою герпесвірусною інфекцією, які мали УЗ-ознаки внутрішньоутробного інфікування плоду, термін гестації – 28-41 тиждень. 1 група – 28 вагітних з активною стадією інфекції; 2 група – 22 вагітних з латентним перебігом захворювання. Контрольну групу склали 50 здорових вагітних на тому самому терміні гестації при відсутності бактеріальної та вірусної інфекції. У сироватці крові визначали популяційний та субпопуляційний склад циркулюючого пулу лімфоцитів методом проточної цитометрії, визначення системного профілю ІЛ - 1 β ,

проточної цитометрії, определение системного профіля ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-10, TNF- α в сыворотке крови и локального уровня TNF- α в вагинальном секрете методом ИФА. Сравнение с группой контроля проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни.

Результаты. Показано, что во II и III триместрах гестации у беременных с рецидивирующим генитальным герпесом независимо от его формы наблюдается дефицит циркулирующего пула лимфоцитов с фенотипом CD4 $^{+}$, CD8 $^{+}$, повышение NK-клеток и маркеров ранней (CD25 $^{+}$) и поздней (HLA-DR) активации. Отмечено превышение на статистически значимом уровне, по сравнению с показателями при физиологической беременности, уровня провоспалительных цитокинов ІЛ-1 β , TNF- α , ІЛ-6 и снижение противовоспалительного медиатора ІЛ-10. Увеличение циркулирующего пула провоспалительных цитокинов сопровождалось усилением локальной продукции TNF- α в вагинальном секрете.

Выводы. 1. При рецидивирующем генитальном герпесе во II и III триместрах гестации вне зависимости от стадии инфекционного процесса на фоне снижения циркулирующего пула CD3 $^{+}$, CD4 $^{+}$, CD8 $^{+}$ -лимфоцитов наблюдается усиление киллерной активности лимфоидных клеток с одновременным увеличением количества лимфоцитов, несущих маркеры активации клеточной цитотоксичности (CD25 $^{+}$, HLA-DR), то есть наблюдается приоритетность выраженности цитотоксических реакций.

2. Рецидивирование генитальной герпесвирусной инфекции во II и III триместрах гестации сопряжено со смещением соотношения Th-1/Th-2 в сторону преобладания Th-1, которое выражалось в увеличении системного уровня ІЛ-1 β , TNF- α при снижении периферической циркуляции ІЛ-10.

3. Рецидивирующий генитальный герпес во II и III триместрах гестации сопровождается почти 3-кратным повышением локального уровня TNF- α , по сравнению с физиологической беременностью, более выраженным при активной форме его течения по сравнению с латентной.

Ключевые слова: рецидивирующий генитальный герпес; клеточный иммунитет; цитокины.

ІЛ - 6, ІЛ - 10, TNF- α в сыворотке крови і локального рівня TNF- α у вагінальному секреті методом ИФА. Порівняння з групою контролю проводили при допомозі непараметричного критерію Манна-Уїтні.

Результати. Показано, що в II та III триместрах гестації у вагітних з рецидивуючим генітальним герпесом незалежно від його форми спостерігається дефіцит циркулюючого пулу лімфоцитів з фенотипом CD4, CD8, підвищення NK-клітин і маркерів ранньої (CD25) і пізньої (HLA-DR) активації. Відмічено перевищення на статистично значущому рівні в порівнянні з показниками при фізіологічній вагітності рівня прозапальних цитокинів ІЛ-1 β , TNF- α , ІЛ-6 і зниження протизапального медіатора ІЛ-10. Збільшення циркулюючого пулу прозапальних цитокинів супроводжувалося посиленням локальної продукції TNF- α у вагінальному секреті.

Висновки.

1. При рецидивуючому генітальному герпесі в II та III триместрах гестації незалежно від стадії інфекційного процесу на тлі зниження циркулюючого пулу CD3 $^{+}$, CD4 $^{+}$, CD8 $^{+}$ -лімфоцитів спостерігається посилення киллерної активності лімфоїдних клітин з одночасним збільшенням кількості лімфоцитів, що несуть маркери активації клітинної цитотоксичності (CD25, HLA-DR), тобто спостерігається пріоритетність вираженості цитотоксичних реакцій.

2. Рецидивування генітальної герпесвірусної інфекції в II та III триместрах гестації зв'язане зі зміщенням співвідношення Th-1/Th-2 у бік переважання Th-1, яке виражалось у збільшенні системного рівня ІЛ-1 β , TNF- α при зниженні периферичної циркуляції ІЛ-10.

3. Рецидивуючий генітальний герпес в II та III триместрах гестації супроводжується майже 3-кратним підвищенням локального рівня TNF- α , в порівнянні з фізіологічною вагітністю, більше вираженим при активній формі його перебігу в порівнянні з латентною.

Ключові слова: рецидивуючий генітальний герпес; клітинний імунітет; цитокіни.

Контактна інформація:

Щербина Микола Олександрович – д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології №1 Харківського національного медичного університету МОЗ України (м.Харків, Україна).

Контактна адреса: вул Малиновського, 4, м.Харків, 61052, Україна

Контактний телефон:

+38(067)7310253

e-mail: hnm_u_akusherstvo1@ukr.net

Контактная информация:

Щербина Николай Александрович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 Харьковского национального медицинского университета МЗ Украины (г.Харьков, Украина).

Контактный адрес: ул Малиновского, 4, г. Харьков, 61052, Украина

Контактный телефон:

+38 (067) 7310253

e-mail: hnm_u_akusherstvo1@ukr.net

Contact Information:

Shcherbina Nikolai - MD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology №1 Kharkiv National Medical University Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine).

Contact address: Malinowski, 4, Kharkov, 61052, Ukraine

Telephone: +38 (067) 7310253

e-mail: hnm_u_akusherstvo1@ukr.net

УДК: 618.15 – 008.87 – 055.2 : 579.8 : 618.177
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.2.24.2017.8

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВИДОВОГО СКЛАДУ ПОРОЖНИНИ ПІХВИ ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ І ТА ІІ ТИПІВ

**В.В. Бендас, Н.Д. Яковичук,
В.Д. Мойсюк, С.В. Мойсюк**

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет».
(м.Чернівці, Україна)

Резюме

Вступ. Проблема безпліддя є не тільки медичною, але й соціальною проблемою, яка виходить на перший план за умов економічної кризи, зниження народжуваності та високого рівня загальної смертності. У світі відсоток безплідних пар складає 8-29 %, в Україні - 15-18 %, тобто кожна 4-5 пара не в змозі реалізувати свої плани, щоб мати дітей природним шляхом. Склад мікробіоти вульвовагінального вмісту жінок з непліддям I та II типів залежить від безлічі екзогенних та ендогенних чинників, і переважно етіологічними агентами можуть бути як патогенні, так й умовно-патогенні аеробні (*S.aureus*, *S.epidermidis*, *N.gonorrhoeae*, *E.coli*, *C.albicans*) та анаеробні мікроорганізми. У роботі проведено порівняння видового складу мікроорганізмів вульвовагінального вмісту жінок з непліддям I та II типів, які можуть приймати участь у формуванні певних дисбіотичних порушень.

Матеріали і методи. Усього було обстежено 89 жінок репродуктивного віку з непліддям I типу, середній вік яких становив $27,00 \pm 2,37$ років. Також проведено бактеріологічне і мікологічне обстеження вульвовагінального вмісту 67 жінок з непліддям II типу віком від 18 до 34 років (середній вік $26,00 \pm 1,12$ р.).

У всіх жінок для бактеріологічного та мікологічного обстеження в стерильних умовах забирали вульвовагінальний вміст у стерильні центрифужні пробірки. До матеріалу додавали десятикратний об'єм стерильного фізіологічного розчину натрію хлориду, одержували розведення 1:10 (10^{-1}). На одержаній суміші готували титраційний ряд від 10^{-2} до 10^{-7} , із якого робили висів 0,01 мл на сектори оптимальних поживних середовищ до кожного виду рівномірно розподіляючи на поверхні твердих середовищ або в товщі напіврідких середовищ.

Факультативні анаеробні та аеробні бактерії вирощували в термостаті (температура 37°C , 18-24 години, дріжджоподібні гриби роду *Candida* - при температурі 30°C 48-72 години). Облігатні анаеробні бактерії вирощували в стаціонарному анаеростаті (*CO2 incubator T-125 Medicin* – Швеція) протягом 5-7 днів, інколи до 14 діб. Ідентифікацію виділених видів проводили за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями, за необхідності визначали ознаки патогенності та антигенну структуру.

Результати. Нами виявлено, що в жінок з непліддям I типу *S.aureus* був виділений у 56 (62,9 %) обстежених, *S.epidermidis* - в 11 (12,3 %) обстежених, *N.gonorrhoeae* - у 8 (8,9 %) обстежених, *E.coli* - у 10 (11,4 %) обстежених, *C.albicans* - у 66 (74,1 %) обстежених, *Lactobacillus* - у 28 (31,4 %) обстежених, *Bifidobacterium* - у 13 (14,6 %) обстежених, *Peptostreptococcus* - у 23 (25,8 %) обстежених, *Propionibacterium* - у 3 (3,3 %) обстежених, *T.vaginalis* - у 52 (58,4 %) обстежених.

У вульвовагінальному вмісті жінок з непліддям II типу переважають умовно патогенні дріжджоподібні гриби роду *Candida*, золотистий стафілокок, вагінальні трихомонади, пептострептококи та ентеробактерії.

Висновки. Однією з причин розвитку неплідності є колонізація вульвовагінального вмісту умовно-патогенними мікроорганізмами роду *Candida*, бактеріями роду *Staphylococcus*, вагінальними трихомонадами, пептострептококами, ентеробактеріями, гонококом, бактероїдами та іншими мікроорганізмами, а також їхня асоціація. У жінок з непліддям I та II типів відбувається колонізація представниками патогенних та умовно-патогенних аеробних та анаеробних мікроорганізмів як у монокультури, так і в асоціаціях з двома, трьома і більше видами. У вульвовагінальному вмісті жінок із безпліддям I типу автохтонні облігатні анаеробні бактерії родів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* виділяються у 45 %, а в жінок з непліддям II типу тільки у 28,2 % жінок ($P < 0,05$), що обумовлює зменшенню контамінації і колонізації біотопу у 2,87 рази ентеробактеріями (*E. coli*, *K. pneumoniae*), у жінок з первинною непліддям. У цих жінок підвищується колонізація вульвовагінального вмісту дріжджоподібними грибами роду *Candida* (на 10,43 %), і найпростішими (*T. vaginalis*) на 26,41 % і бактеріями роду *Peptostreptococcus* – на 91,96 %. Різниця у виявленні інших умовно-патогенних бактерій (*S. aureus*, *N. gonorrhoeae*, та ін.) незначна ($P > 0,05$).

Ключові слова: мікробіота; непліддя I типу; непліддя II типу; вульвовагінальний вміст.

Вступ

Актуальність проблеми непліддя подружніх пар на сьогодні зберігається, про що свідчать багато публікацій в медичній періодиці [1, 2, 3]. Проблема безпліддя є не тільки медичною, але й соціальною проблемою, яка виходить на перший план за умов економічної кризи, зниження народжуваності та високого рівня загальної смертності. У світі відсоток

безплідних пар складає 8-29 %, в Україні - 15-18 %, тобто кожна 4-5 пара не в змозі реалізувати свої плани, щоб мати дітей природним шляхом [2]. Якщо ще декілька років тому вважалося, що частота жіночого безпліддя суттєво переважає над чоловічим, то на сьогодні їх частки в структурі безплідного шлюбу практично рівні. Переважно підвищений інтерес до стану мікробіоти пов'язаний зі зростанням кількості

хворих на гінекологічні захворювання та кількості неплодних шлюбних пар

У більшості публікацій останніх десятиліть спостерігається тенденція зміни збудників захворювань репродуктивної системи жінки. Так, у 40-50 роки ХХ століття провідне місце займали стрептококи (31,4 %), у 60-70 роки – стафілококи (54,5 %). З 80-х років провідну роль стали відігравати збудники інфекцій, що передаються статевим шляхом, а також асоціації грамнегативних та грампозитивних аеробних та анаеробних мікроорганізмів [4, 5]. Склад мікробіоти вульвовагінального вмісту жінок з неплоддям I та II типів залежить від безлічі екзогенних та ендогенних чинників, і в основному етіологічними агентами можуть бути як патогенні, так й умовно-патогенні аеробні (*S.aureus*, *S.epidermidis*, *N.gonorrhoeae*, *E.coli*, *C.albicans*) та анаеробні мікроорганізми. Бактерії, які беруть участь у формуванні екологічного бар'єру і забезпечують тим самим резистентність вагінального біотопу за рахунок здатності до кислотоутворення (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*), найчастіше виділяють у складі асоціантів. Разом з лактобацилами вони відіграють певну роль для підтримки нормобіоти та оптимізації фізіологічних функцій. Часто вказується на асоціацію декількох мікроорганізмів. До складу нормального вульвовагінального вмісту входять різноманітні анаеробні або аеробні грампозитивні і грамнегативні мікроорганізми, сумарний титр яких складає 108 – 1012 КУО/мл. Серед них факультативно-анаеробні бактерії зустрічаються в концентрації 105 – 109 КУО/мл [6, 7].

При неплодності доводиться мати справу переважно з наслідками перенесених запальних захворювань, які є поліетіологічними та поширені в усіх країнах світу (Westrom L., Eschenbach B., 1999). Значення уrogenітальних інфекцій у патології людини визначається безпосередніми багатоголищевими ураженнями сечостатевих органів та їх наслідками, що впливають на репродуктивну функцію [8].

Мета дослідження

Провести порівняльну характеристику видового складу мікробіоти вульвовагінального вмісту жінок із неплоддям I та II типів.

Матеріал та методи досліджень

Усього було обстежено 89 жінок репродуктивного віку з неплоддям I типу середній вік яких становив $27,00 \pm 2,37$ років. Також проведено бактеріологічне і мікологічне обстеження вульвовагінального вмісту 67 жінок з неплодністю II типу віком від 18 до 34 років (середній вік $26,00 \pm 1,12$ р.).

У всіх жінок для бактеріологічного і мікологічного обстеження в стерильних умовах забирали вульвовагінальний вміст у стерильні центрифужні пробірки. До матеріалу додавали десятикратний об'єм стерильного фізіологічного розчину натрію хлориду, одержували розведення 1:10 (10^{-1}). На одержаній суміші готували титраційний ряд від 10^{-2} до 10^{-7} , із якого робили висів 0,01 мл на сектори оптимальних поживних середовищ до кожної пробірки роду рівномірно розподіляючи на поверхні твердих середовищ або в товщі напіврідких середовищ для одержання ізолятованих колоній.

Факультативні анаеробні та аеробні бактерії вирощували в термостаті (температура

37°C , 18-24 години, дріжджоподібні гриби роду *Candida* - при температурі 30°C 48-72 години). Облігатні анаеробні бактерії вирощували в стаціонарному анаеростаті (CO2 incubator T-125 Medicin – Швеція) протягом 5-7 днів, інколи до 14 діб. Ідентифікацію виділених таксонів проводили за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями, за необхідності визначали ознаки патогенності та антигенну структуру.

Результати дослідження

Нами виявлено, що в жінок з неплодністю I типу *S.aureus* був виділений у 56 (62,9 %) обстежених, *S.epidermidis* - в 11 (12,3 %) обстежених, *N.gonorrhoeae* - у 8 (8,9 %) обстежених, *E.coli* - у 10 (11,4 %) обстежених, *C.albicans* - у 66 (74,1 %) обстежених, *Lactobacillus* spp. - у 28 (31,4 %) обстежених, *Bifidobacterium* spp. - у 13 (14,6 %) обстежених, *Peptostreptococcus* spp. - у 23 (25 %) обстежених, *Propionibacterium* spp. - у 3 (3,3 %) обстежених, *T.vaginalis* - у 52 (58,4 %) обстежених.

Результати проведеного дослідження наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Мікробіологічний склад вульвовагінального вмісту жінок із неплоддям I типу

Види мікроорганізмів	Кількість культур, що ідентифіковано	
	Абс.	%
<i>S.aureus</i>	56	62,9 %
<i>S.epidermidis</i>	11	12,3 %
<i>N.gonorrhoeae</i>	8	8,9 %
<i>E.coli</i>	10	11,4 %
<i>C.albicans</i> .	66	74,1 %
<i>Lactobacillus</i> spp.	28	31,4
<i>Bifidobacterium</i> spp	13	14,6 %
<i>Peptostreptococcus</i> spp	23	25,8 %
<i>Propionibacterium</i> spp	3	3,3 %
<i>T.vaginalis</i>	52	58,4 %

Таким чином, у вульвовагінальному вмісті жінок з неплодністю I типу головна мікробіота в більшості представлена умовно-патогенними грибами роду

Candida, бактеріями роду *Staphylococcus*, вагінальними трихомонадами. Більшість цих мікроорганізмів висівалися в кількості 104 і в більшій степені.

Результати встановлення видового складу мікробіоти та її аналітичних показників у вульвовагіналь-

ному вмісті жінок з неплідністю II типу наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Мікробіологічний склад вульвовагінального вмісту жінок із непліддям I типу

Види мікроорганізмів	Кількість культур, що ідентифіковано	
	Абс.	%
Lactobacillus spp.	14	20,8 %
Bifidobacterium spp.	5	7,4 %
Bacteroides fragilis	5	7,4 %
Peptostreptococcus spp	20	29,8 %
Staphylococcus aureus	43	64,1 %
S. epidermidis	4	5,9 %
E. faecalis	6	8,9 %
N. gonorrhoeae	5	7,4 %
E. coli	19	28,3 %
K. pneumoniae	3	4,4 %
T. vaginalis	31	46,2 %
C. albicans	45	67,1 %

Як видно з наведених даних у вульвовагінальному вмісті жінок з неплідністю II типу переважають умовно-патогенні дріжджоподібні гриби роду Candida, золотистий стафілокок, вагінальні трихомонади, пептострептококи та ентеробактерії.

Таким чином, неплідність II типу в жінок дітородного віку супроводжуються елімінацією із вульвовагінального вмісту лактобактерій і біфідобактерій, за рахунок чого в жінок з неплідністю II типу створюються сприятливі умови для контамінації вульвовагінального вмісту патогенними та умовно-патогенними дріжджоподібними грибами роду Candida, вагінальними трихомонадами, золотистим стафілококом, пептострептококами, ентеробактеріями, го-

нококом, бактероїдами та іншими мікроорганізмами.

Однак, у 38 обстежених жінок з неплідністю I типу були виділені асоціації умовно-патогенних мікроорганізмів, що склалися з двох видів, у 37 жінок асоціація умовно-патогенних мікроорганізмів складалася із трьох видів, в 11 обстежених - із чотирьох видів. Усього було виділено та ідентифіковано 234 культури умовно-патогенних мікроорганізмів. У 76 випадках виділено двох збудників, у 111 - трьох збудників, у 44 - випадках асоціація складалася із чотирьох збудників.

Формування асоціації патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів у вульвовагінальному вмісті жінок із неплідністю I типу наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Асоціації патогенних мікроорганізмів у вульвовагінальному вмісті жінок із неплідністю I типу

	Кількість обстежених хворих	Монокультура УПМ	Асоціації, що складаються з:		
			2-х видів	3-х видів	4-х видів
Кількість обстежених хворих	89	3	38	37	11
Відносна кількість хворих (%)	100	3,37	42,70	41,57	12,36
Виділено та ідентифіковано видів (таксонів)	234	3	76	111	44

А у вагінальному вмісті 67 жінок із неплідністю II типу виділено та ідентифіковано 181 штамп патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів, які свідчать, що у вульвовагінальному вмісті жінок з неплідністю II типу персистує один і більше (асоціація) штамів, що важливо не тільки для діагностики запального процесу. Але це є особливо важливим

моментом у формуванні патогенезу захворювання та в лікувальній тактиці. Тому наступним етапом було встановлення кількісних та якісних показників асоціативних взаємовідношень умовно патогенних мікроорганізмів, що персистують у вульвовагінальному вмісті жінок з неплідністю II типу, результати вивчення яких наведені у табл. 4.

Таблиця 4

Кількісні асоціації патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів у вульвовагінальному вмісті жінок з неплідністю II типу

	К-сть обстежених хворих	Виявлена моно-культура	Асоціації, що складаються із видів				
			2-х видів	3-х видів	4-х видів	5-ти видів	6-ти видів
Обстежених хворих	67	5	24	27	9	1	1
Відносна кількість хворих	100,00	7,46	35,82	40,30	13,44	1,49	1,49
Виділено та ідентифіковано таксонів	181	5	48	81	36	5	6
Відносна кількість таксонів	100,0	2,76	26,52	44,75	19,89	2,76	3,32

Висновки

1. Однією із причин розвитку неплідності є колонізація вульвовагінального вмісту умовно-патогенними мікроорганізмами роду *Candida*, бактеріями роду *Staphylococcus*, вагінальними трихомонадами, пептострептококами, ентеробактеріями, гонококом, бактероїдами та іншими мікроорганізмами, а також їхня асоціація.

2. При обстеженні жінок репродуктивного віку з неплідністю I та II типів, більшу увагу слід приділяти мікробіологічним чинникам, що спричиняють розвиток з початку гострих, а в подальшому хронічних неспецифічних запальних процесів уrogenітального тракту, які можуть призвести до розвитку непліддя.

3. У вульвовагінальному вмісті жінок із безпліддям I типу автохтонні облигатні анаеробні бактерії родів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* виділяються у 45 % , а в жінок з неплідністю II типу тільки у

28,2 % жінок ($P < 0,05$), що обумовлює зменшення контамінації і колонізації біотопу у 2,87 рази ентеробактеріями (*E. coli*, *K. pneumoniae*), у жінок з первинною неплідністю. У цих жінок підвищується колонізація вульвовагінального вмісту дріжджоподібними грибами роду *Candida* (на 10,43 %), і найпростішими (*T. vaginalis*) на 26,41 % і бактеріями роду *Peptostreptococcus* – на 91,96 %. Різниця у виявленні інших умовно-патогенних бактерій (*S. aureus*, *N. gonorrhoeae*, та інш.) незначна ($P > 0,05$).

Перспективи подальших наукових досліджень

Одержані результати є підставою для проведення медикаментозної деконтамінації патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів з наступною корекцією мікробіоцинозу вульвовагінального вмісту порожнини піхви пробіотиками в жінок із неплідністю I та II типів.

Література

- Кулаков ВИ, Маргиани ФА, Назаренко ТА, Дубницкая ЛВ, Габунія ТГ. Структура женского бесплодия и прогноз восстановления репродуктивной функции при использовании современных эндоскопических методов. *Акушерство и гинекология*. 2001;3:33-6.
- Джораєва СК, Гончаренко ВВ, Щербакова ЮВ, Щоголева ОВ. Вивчення стану вагінальної мікробіоти при вульвовагінітах полімікробної етіології з визначенням домінуючих рівнів антибіотикочутливості. *Дерматологія та венерологія*. 2016;2:25-33.
- Медведев БИ, Зайнетдинова ЛФ, Теплова СН. Микрофлора органов репродуктивной системы у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2008;3:58-62.
- Виноград НО, Ковальська ОР, Челак ОВ. Мікробіоценоз нижніх відділів генітального тракту у хворих з неплідністю. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. 2001;3:92-4.
- Ghiasi M, Fazaeli H, Kalhor N, Sheykh-Hasan M, Tabatabaei-Qomi R. Assessing the prevalence of bacterial vaginosis among infertile women of Qom city. *Iran J Microbiol*. 2014 Dec; 6(6):404-8.
- Mastromarino P, Hemalatha R, Barbonetti A, Cinque B, Cifone MG, Tammara F, et al. Biological control of vaginosis to improve reproductive health. *Indian J Med Res*. 2014 Nov;140:91-7.
- Franasiak JM, Scott RT Jr. Introduction: Microbiome in human reproduction. *Fertil Steril*. 2015 Dec;104(6):1341-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.021.
- Green KA, Zarek SM, Catherino WH. Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract. *Fertil Steril*. 2015 Dec;104(6):1351-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.010.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИДОВОГО СОСТАВА ПОЛОСТИ ВЛАГАЛИЩА ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ I И II ТИПОВ

*В.В. Бендас, Н.Д. Яковичук,
В.Д. Мойсюк, С.В. Мойсюк*

Высшее государственное учебное заведение
Украины «Буковинский государственный
медицинский университет»
(г. Черновцы, Украина)

Резюме

Вступлення. Бесплодие – это не только медицинская, но и социальная проблема, которая стоит на первом месте в условиях экономической кризиса, понижения рождаемости и высокого уровня общей смертности. В мире процент бесплодных пар составляет от 8-12 %, в Украине – 15-18 %, то есть каждая 4-5 пара не в состоянии реализовать свои планы, чтобы иметь детей природным путем. Состав микробиоты вульвовагинального содержимого женщин с бесплодием I и II типа зависит от множества экзогенных и эндогенных причин, и в основном этиологическими агентами могут быть как патогенные, так и условно-патогенные аэробные (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *N. Gonorrhoeae*, *E. Coli*, *C. albicans*) и анаэробные микроорганизмы.

Материалы и методы. Всего было обследовано 89 женщин репродуктивного возраста с бесплодием I типа,

COPMPERATIVE CHARECTERISTICS OF SPECIES COMPOSITION OF VAGINAL CAVITY OF WOMEN WITH INFERTILITY OF TYPE I AND II

*V.V. Bendas, N.D. Yakovychuk,
V.D. Moysyuk, S.V. Moysyuk*

Higher educational establishment
of Ukraine "Bukovinian State
Medical University"
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

Introduction. The problem of infertility is not only medical but also social one that comes to the fore in times of economic crisis, reduced fertility and a high level of total mortality.. The world percentage of infertile couples is 8-29%, in Ukraine - 15-18%, or each 4-5 pair is unable to realize their plans to have children naturally. The composition of the microbiota of vulvovaginal content in women with infertility of types I and II depends on many exogenous and endogenous factors, mainly etiological agents can be as pathogenic, and so opportunistic aerobic (*S.aureus*, *S.epidermidis*, *N.gonorrhoeae*, *E. coli*, *C.albicans*) and anaerobic microorganisms. The article compared the species composition of the microbial vulvovaginal content of women with infertility types I and II, which may be involved in the formation of certain dysbiotic disorders.

Materials and methods. There were examined 89

средний возраст которых составил $27,00 \pm 2,37$ лет. Также проведено бактериологическое и микологическое обследование вульвовагинального содержимого 67 женщин с бесплодием II типа возрастом от 18 до 34 лет (средний возраст $26,00 \pm 1,12$) лет.

У всех женщин для бактериологического и микологического обследования в стерильных условиях производили забор вульвовагинального содержимого в стерильные центрифужные пробирки. К исследуемому материалу добавляли десятикратный объем стерильного физиологического раствора натрия хлорида, при этом получали разведения 1:10 (10^{-1}). Из полученной смеси готовили титрационный ряд от 10^{-2} до 10^{-7} , из которого производили высев 0,01 мл на сектора оптимальных питательных сред для каждого вида, равномерно распределяя по поверхности твердых сред или в толще полужидких сред.

Факультативные анаэробные и аэробные бактерии выращивали в термостате при температуре 37°C , 18-24 часа, дрожжеподобные грибы рода *Candida* – при температуре 30°C , 48-72 часа. облигатные анаэробные бактерии выращивали в стационарном анаэроустате (CO_2 incubator T-125 Medicin - Швеция) на протяжении 5-7 дней, иногда до 14 суток. Идентификацию выделенных видов производили по морфологическим, тинкториальным, культуральным, биохимическим свойствам, при необходимости определяли признаки патогенности и антигенную структуру.

Результат. Нами выявлено, что у женщин с бесплодием I типа *S. aureus* был выделен у 56 (62,9 %) обследуемых, *S. epidermidis* – у 11 (12,3 %) обследуемых, *N. gonorrhoeae* – у 8 (8,9 %) обследуемых, *E. coli* – 10 (11,4 %) обследуемых, *C. albicans* – у 66 (74,1 %) обследуемых, *Lactobacillus* – у 28 (31,4 %) обследуемых, *Bifidobacterium* – у 13 (14,6 %) обследуемых, *Peptostreptococcus* – у 23 (25,8 %) обследуемых, *Propionibacterium* – у 3 (3,3 %) обследуемых, *T. vaginalis* – у 52 (58,4 %) обследуемых.

В вульвовагинальном содержимом женщин с бесплодием II типа преобладают условно-патогенные дрожжеподобные грибы рода *Candida*, золотистый стафилококк, вагинальные трихомонады, пептострептококки и энтеробактерии.

Выводы. Одной из причин развития бесплодия I и II типов есть колонизация вульвовагинального содержимого условно-патогенными микроорганизмами рода *Candida*, бактериями рода *Staphylococcus*, вагинальными трихомонадами, пептострептококками, энтеробактериями, гонококком, бактероидами и другими микроорганизмами. У женщин с бесплодием I и II типов отмечается колонизация представителями патогенных и условно-патогенных аэробных и анаэробных микроорганизмов, как в монокультуре, так и в ассоциациях с двумя, тремя, и больше видами. В вульвовагинальном содержимом женщин с бесплодием I типа аутохтонные облигатные анаэробные микроорганизмы родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* выделяются у 46,0 %, а в женщин с бесплодием II типа только у 28,2 % женщин ($P < 0,05$), что обуславливает уменьшение контаминации и колонизации биотопа в 2,27 раза энтеробактериями (*E. coli*, *K. pneumoniae*) у женщин с первичным бесплодием. В этих женщин увеличивается колонизация вульвовагинального содержимого дрожжеподобными грибами рода *Candida* на (10,43 %), простейшими (*T. vaginalis*) на 26,41 % и микроорганизмами рода *Peptostreptococcus* – на 91,96 %. Разница в обнаружении других условно-патогенных бактерий (*S. aureus*, *N. gonorrhoeae* и др.) незначительная ($P > 0,05$).

Ключевые слова: микробиота; бесплодие I типа; бесплодие II типа; вульвовагинальное содержимое.

women of reproductive age with type I of infertility. The average age was 27.00 ± 2.37 years. Also there was conducted bacteriological and mycological examination of vulvovaginal content of 67 women with infertility of type II aged from 18 to 34 years (average age - 26.00 ± 1.12 g.).

For bacteriological and mycological examination in all women it was taken vaginal content in sterile test tubes in sterile conditions. It was added tenfold volume of sterile isotonic sodium chloride solution to the material in order to get 1:10 (10^{-1}) dilution. On a base of the resulting mixture there was prepared titration series (10^{-2} to 10^{-7}), from which it was seeded 0.01 ml to sectors of the optimal culture media for each taxon evenly distributing on the surface of solid media or semisolid media.

Facultative anaerobic and aerobic bacteria were grown in a thermostate (temperature - 37°C , 18-24 hours, yeast-like fungi of the genus *Candida* - 30°C). Obligate anaerobic bacteria were grown in a stationary anaerostate (CO_2 incubator T-125 Medicin - Sweden) for 5-7 days, sometimes up to 14 days. Identification of selected taxons was conducted by morphological, tinctorial, cultural, biochemical properties, according to necessity there were determined signs of pathogenicity and antigenic structure.

Results. We found that in women with infertility of type I *S. aureus* was isolated in 56 (62,9 %) patients, *S. epidermidis* - in 11 (12,3 %) patients, *N. gonorrhoeae* - in 8 (8,9 %) patients, *E. coli* - in 10 (11,4 %) patients, *C. albicans* - 66 (74,1 %) patients, *Lactobacillus* - in 28 (31,4 %) patients, *Bifidobacterium* - in 13 (14,6 %) patients, *Peptostreptococcus* - in 23 (25,8%) patients, *Propionibacterium* - in 3 (3,3 %) patients, *T. vaginalis* - in 52 (58,4 %) patients.

In vulvovaginal content of women with infertility of type II there dominated conditionally pathogenic yeast-like fungi of the genus *Candida*, *Staphylococcus aureus*, vaginal *Trichomonas*, *Peptostreptococci* and *Enterobacteria*.

Conclusions. One of the causative agents development of infertility is a colonization of vulvovaginal content by opportunistic pathogens of genus *Candida*, bacteria of the genus *Staphylococcus*, vaginal *Trichomonas*, *Peptostreptococci*, *Enterobacteria*, *N. gonococcus*, *Bacteroides* and other microorganisms as well as their associations. In the vulvovaginal content of women with type I infertility, autochthonous obligate anaerobic microorganisms of the genera *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* are isolated in 46.0% of cases, and in women with type II infertility only in 28.2% of women ($P < 0.05$), which causes a decrease in contamination and colonization of the biotope by 2.27 times by enterobacteria (*E. coli*, *K. pneumoniae*) in women with primary infertility. These women has the colonization of vulvovaginal contents by yeast-like fungi of the genus *Candida* increases (by 10.43%), protozoa (*T. vaginalis*) by 26.41% and microorganisms of the genus *Peptostreptococcus* - by 91.96%. The difference in the detection of other opportunistic bacteria (*S. aureus*, *N. gonorrhoeae*, etc.) is insignificant ($P > 0.05$).

Keywords: microbiota; infertility of type I; infertility of type II vulvovaginal content.

Контактна інформація:

Бендас Володимир Васильович - асистент кафедри мікробіології та вірусології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м.Чернівці, Україна)

Контактний адрес: ул. Богомольца 2, 58002, г. Черновцы, Украина.

Контактний телефон:

+38 (095) 0687168.

E-mail: bendas@bsmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4482-9876>

Контактная информация:

Бендас Владимир Васильевич - асистент кафедри мікробіології та вірусології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (г.Черновцы,Украина)

Контактный адрес: ул. Театральная 2, г. Черновцы, 58002, Украина.

Контактный телефон:

+38 (095) 0687168.

E-mail: bendas@bsmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4482-9876>

Contact Information:

Bendas Vladimir - Assistant Professor of Microbiology and Virology of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine).

Contact address: Theatre sq. 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine.

Phone: +38 (095) 0687168.

E-mail: bendas@bsmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4482-9876>

© «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», 2017
© В.В.Бендас, 2017

© «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine», 2017
© V.Bendas, 2017

УДК 611-013.85:618.39-021.3

DOI: 10.24061/2413-4260.VII.2.24.2017.9

О.В. Гарвасюк, І.С. Давиденко

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»
(Чернівці, Україна)

ІМУНОГІСТОХІМІЧНА КІЛЬКІСНА ОЦІНКА 11-БЕТА-ГІДРОКСИСТЕРОЇД-ДЕГІДРОГЕНАЗИ В СИНЦИТИОТРОФОБЛАСТІ ПРИ ПЕРЕДЧАСНОМУ ДОЗРІВАННІ ХОРІАЛЬНОГО ДЕРЕВА ПЛАЦЕНТИ НА ФОНІ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ

Резюме

Вступ. Оцінка імуногістохімічної концентрації ферменту 11-бета-гідроксистероїд-дегідрогенази (11 β -HSD-2) необхідна для уточнення механізмів передчасного дозрівання хоріального дерева плаценти та передчасних пологів і проведено вперше при залізодефіцитній анемії вагітних.

Мета. Встановити імуногістохімічну концентрацію 11 β -HSD-2 в синцитіотрофобласті в спостереженнях із передчасним дозріванням хоріального дерева при залізодефіцитній анемії вагітних у два різні відрізки гестації – 29-32 та 33-36 тижнів гестації.

Матеріали і методи. Досліджено 182 плаценти. Дизайн дослідження передбачав виділення двох основних груп дослідження вище вказаних термінів гестації та по три групи порівняння. Про імуногістохімічну концентрацію 11 β -HSD-2 судили на основі величини оптичної густини забарвлення, яку вимірювали методом комп'ютерної мікроденситометрії.

Результати дослідження. Імуногістохімічне забарвлення на 11 β -HSD-2 визначалося в цитоплазмі синцитіотрофобласта плаценти у всіх групах дослідження. Основні результати кількісної оцінки забарвлення віддзеркалені у висновках.

Висновки. Для обох вивчених відрізків гестації в групах, коли будова хоріального дерева відповідає терміну вагітності, щодо імуногістохімічної концентрації 11 β -HSD-2 в синцитіотрофобласті, спостерігаються показники, які властиві даним термінам вагітності. Імуногістохімічна концентрація 11 β -HSD-2 при передчасному дозріванні хоріального дерева без анемії в обох термінах вагітності перевищують концентрацію ферменту при фізіологічній вагітності. Імуногістохімічна концентрація 11 β -HSD-2 при передчасних пологах на фоні залізодефіцитної анемії для обох вивчених термінів вагітності близька до концентрації при фізіологічній вагітності. У групах із залізодефіцитною анемією показники імуногістохімічної концентрації ферменту 11 β -HSD-2 завжди нижчі ніж у спостереженнях без анемії.

Ключові слова: передчасне дозрівання; плацента; 11-бета-гідроксистероїд-дегідрогеназа.

Вступ

Гідроксистероїд-дегідрогенази (HSD) регулюють використання та активацію рецепторів стероїдних гормонів шляхом перетворення стероїдних гормонів в їх неактивні метаболіти. Існують різні класи HSD. 11-бета-гідроксистероїд-дегідрогенази (11 β -HSD) каталізують взаємоперетворення активних глюкокортикоїдів (таких як кортизол і кортикостерон) в їх інертні форми (такі як кортизон і 11-дегідрокортикостерон). Ізоформа 11-бета-гідроксистероїд-дегідрогенази 1 типу (11 β -HSD-1) широко в великій кількості експресується в печінці, жировій тканині, головному мозку, легенях, тоді як експресія ізоформи 2 (11 β -HSD-2) обмежується тканинами з мінералокортикоїдними рецепторами, такими як нирки, кишечник та плацента [1].

Було висловлено припущення про те, що інактивацію глюкокортикоїдів за допомогою ферменту 11-бета-гідроксистероїд-дегідрогенази об'язковим механізмом в надниркових залозах, що дозволяє зв'язуванню альдостерону з мінералокортикоїдними рецепторами, і в плаценті, захищаючи плід від високого рівня циркулюючих материнських глюкокортикоїдів.

Відомо, що при фізіологічному плинні вагітності концентрація ферменту 11-бета-гідроксистероїд-дегідрогенази поступово зростає і сягає своєї максимальної концентрації в період з 37 тижня вагітності по 40 тиждень вагітності. В цей період фермент 11-бета-гідроксистероїд-дегідрогеназа впливає на надниркові залози, після чого активно починають виділятися в периферійну кров кор-

тикостероїди [2]. У свою чергу кортикостероїди впливають на посилення скорочувальної функції матки та розкриття шийки матки, таким чином запускається I етап пологів [3].

У попередніх дослідженнях нами встановлено, що при передчасному дозріванні хоріального дерева при залізодефіцитній анемії вагітних (ЗДАВ) у термін гестації 29-32 та 33-36 тижнів морфометричні параметри хоріального дерева не досягають рівня фізіологічної вагітності, у цілому ступінь зрілості хоріальних ворсинок менша, ніж при передчасному дозріванні хоріального дерева без анемії, що виражається в зменшенні відсотка термінальних «спеціалізованих» ворсинок [4-6].

Ми вважаємо необхідним вивчення імуногістохімічної концентрації ферменту 11-бета-гідроксистероїд-дегідрогенази для уточнення можливого механізму передчасного дозрівання хоріального дерева плаценти та передчасних пологів.

Мета дослідження

Встановити імуногістохімічну концентрацію 11-бета-гідроксистероїд-дегідрогенази в синцитіотрофобласті в спостереженнях із передчасним дозріванням хоріального дерева при залізодефіцитній анемії вагітних у два різні відрізки гестації – 29-32 та 33-36 тижнів гестації.

Матеріал і методи

Всього досліджено 182 плаценти. Дизайн дослідження передбачав виділення двох основних груп дослідження різних термінів гестації (29-32

та 33-36 тижнів вагітності) та по три групи порівняння окремо на кожен термін гестації. Отже, сформовані такі групи дослідження:

Основна група №1- спостереження поєднання ЗДАВ і передчасного дозрівання хоріального дерева у 29-32 тижнів вагітності.

Група порівняння №1А – спостереження передчасного дозрівання хоріального дерева без анемії при пологах у 29-32 тижнів вагітності.

Група порівняння №1Б - спостереження ЗДАВ у 29-32 тижнів вагітності, коли будова хоріального дерева відповідає терміну гестації.

Група порівняння №1В – спостереження будь-якої анемії у 29-32 тижнів вагітності, коли будова хоріального дерева відповідає терміну гестації.

Основна група №2 - спостереження поєднання ЗДАВ і передчасного дозрівання хоріального дерева у 33-36 тижнів вагітності.

Група порівняння №2А – спостереження передчасного дозрівання хоріального дерева будь-якої анемії при пологах у 33-36 тижнів вагітності.

Група порівняння №2Б - спостереження ЗДАВ у 33-36 тижнів вагітності, коли будова хоріального дерева відповідає терміну гестації.

Група порівняння №2В – спостереження будь-якої анемії у 33-36 тижнів вагітності, коли будова хоріального дерева відповідає терміну гестації.

Кількість спостережень по кожній групі дослідження вказана в таблиці.

Шматочки плаценти фіксували 20-22 години в нейтральному забуференому 10% розчині формаліну, з наступним зневоднюванням у висхідній батареї спиртів та заливкою в парафін при 580С. На санному мікромомі робили серійні гістологічні зрізи товщиною 5 мкм. Після депарафінізації гістологічних зрізів виконували імуногістохіміч-

ну методику із застосуванням первинних антитіл проти ферменту «11-бета-гідроксистероїд-дегідрогенази» (остаточна візуалізація барвником-діамінобензидин) з дофарбовуванням клітинних ядер гематоксиліном Майєра.

Про концентрацію ферменту судили на основі величини оптичної густини імуногістохімічного специфічного забарвлення, яку вимірювали у відносних одиницях оптичної густини методом зондової комп'ютерної мікроденситометрії за допомогою комп'ютерної програми ImageJ (версія 1.48v, вільна ліцензія, W.Rasband, National Institute of Health, USA, 2015), шляхом логарифмічного перетворення середньої величини яскравості в кожному зонді [7]. Оптичну густину забарвлення використовували як міру імуногістохімічної концентрації.

Для кожного показника вираховували середню арифметичну та її похибку, порівняння між групами дослідження здійснювали за допомогою двобічного непарного критерію Ст'юдента в середовищі комп'ютерної програми PAST 3.14 (вільна ліцензія) [8]. Попередньо виконували перевірку на нормальність у вибірках методом Shapiro-Wilki за допомогою цієї ж комп'ютерної програми. Статистично значущими вважали розбіжності при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

На сьогодні одним із найбільш обґрунтованих молекулярних механізмів природної стимуляції пологів є зростання кількості та активності в плаценті ферменту 11 β -HSD-2 з подальшим запуском відомого каскаду подій, які в решті завершуються як підсиленою скоротливою діяльністю матки так і розкриттям шийки матки. Отримані показники імуногістохімічної концентрації 11 β -HSD-2 зазначені у таблиці.

Таблиця 1

Оптична густина імуногістохімічного забарвлення на 11-бета-гідроксистероїд-дегідрогеназу в трофобласті хоріальних ворсинок плаценти

Групи дослідження	Кількість досліджуваних плацент	Оптична густина забарвлення (в.о.оптичної густини)
Фізіологічній вагітність	21	0,285 \pm 0,0012
29-32 тижні гестації		
Основна група №1- спостереження поєднання ЗДАВ і передчасного дозрівання хоріального дерева	18	0,281 \pm 0,0018 p 1A=0,005 p 1Б<0,001 p 1В<0,001
Група порівняння №1А – спостереження передчасного дозрівання хоріального дерева без анемії	19	0,288 \pm 0,0015
Група порівняння №1Б - спостереження ЗДАВ, коли будова хоріального дерева відповідає терміну гестації	20	0,167 \pm 0,0018 p ФВ<0,001
Група порівняння №1В – спостереження без будь-якої анемії, коли будова хоріального дерева відповідає терміну гестації	21	0,178 \pm 0,0017 p ФВ <0,001
33-36 тижнів гестації		
Основна група №2 - спостереження поєднання ЗДАВ і передчасного дозрівання хоріального дерева	20	0,283 \pm 0,0017 p 2А=0,007 p 2Б<0,001 p 2В<0,001

Продовження таблиці 1

Група порівняння №2А – спостереження передчасного дозрівання хоріального дерева без будь-якої анемії	22	0,292±0,0016 р ФВ=0,008
Група порівняння №2Б – спостереження ЗДАВ, коли будова хоріального дерева відповідає терміну гестації	20	0,186±0,0018 р ФВ<0,001
Група порівняння №2В – спостереження без будь-якої анемії, коли будова хоріального дерева відповідає терміну гестації	21	0,198±0,0016 р ФВ<0,001

Примітка. р ФВ – вірогідність розбіжності середніх показників з фізіологічною вагітністю; р1А – вірогідність розбіжності середніх показників основної групи №1 з групою порівняння №1А; р1В – вірогідність розбіжності середніх показників основної групи №1 з групою порівняння №1В; р2А – вірогідність розбіжності середніх показників основної групи №2 з групою порівняння №2А; р2В – вірогідність розбіжності середніх показників основної групи №2 з групою порівняння №2В; якщо вірогідність в таблиці не вказана, то вона була більшою за 0,05.

Імуногістохімічним методом було встановлено, що для обох вивчених відрізків гестації (29-32 та 33-36 тижнів) в групах без будь-якої анемії, коли будова хоріального дерева відповідає терміну гестації, концентрація 11β-HSD-2 в синцитіотрофобласті значно менша в порівнянні з фізіологічною вагітністю, на противагу ці ж показники, вочевидь, властиві даним термінам вагітності. Ми отримали імуногістохімічну концентрацію 11β-HSD-2 у зазначених групах у відрізок вагітності 29-32 тижні нижчий, ніж у відрізок гестації 33-36 тижнів гестації, з тенденцією до зростання концентрації з плином вагітності (рис.1).

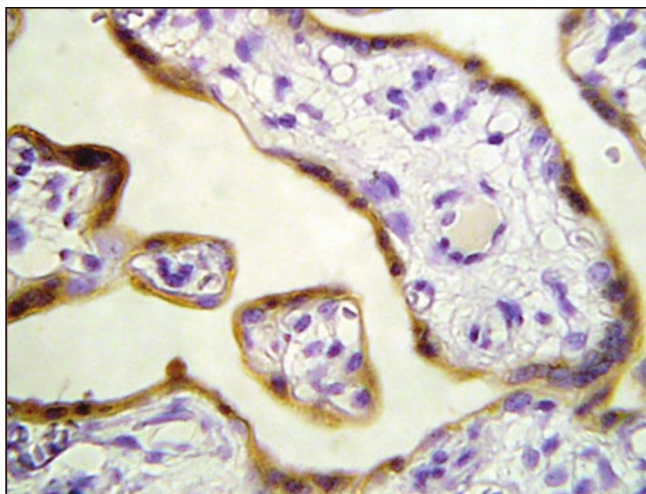


Рис 1. Основна група №1 (вагітність 31 тиждень). Хоріальні ворсинки плацент жінок з передчасним дозріванням хоріального дерева. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти 11бета-гідроксистероїд-дегідрогенази з використанням діамінобензидину і дозабарвленням ядер гематоксиліном Майєра. Об.40x, Ок.10x

Слід відмітити показники імуногістохімічної концентрації 11β-HSD-2 в групах передчасного дозрівання хоріального дерева без анемії для обох вивчених відрізків гестації (29-32 та 33-36 тижнів), які перевищують концентрацію ферменту в групі з фізіологічним плином вагітності. У відрізок гестації 33-36 тижнів вагітності показник імуногістохімічної концентрації 11β-HSD-2 дещо вищий в порівнянні з концентрацією 11β-HSD-2 у відрізок гестації в 29-32 тижні вагітності (рис.2).

Щодо імуногістохімічної концентрації 11β-HSD-2 в групах поєднання ЗДАВ і передчасного дозрівання хоріального дерева для обох вивчених відрізків гестації (29-32 та 33-36 тижнів)

спостерігаються показники, що наближаються до концентрації 11β-HSD-2 при фізіологічній вагітності. Таким чином, ми припускаємо, що передчасні пологи у даних групах дослідження, скоріше за все, пов'язані саме з підсиленою продукцією плацентою 11β-HSD-2.

Щодо імуногістохімічної концентрації ферменту 11β-HSD-2 у всіх групах спостереження на фоні ЗДАВ для обох вивчених відрізків гестації (29-32 та 33-36 тижнів) простежується імуногістохімічна концентрація 11β-HSD-2, яка завжди нижча, ніж у групах без ЗДАВ.

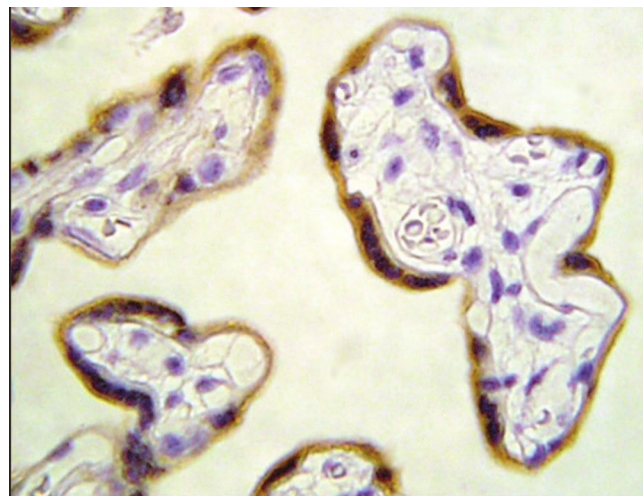


Рис 2. Основна група №2 (вагітність 35 тижнів). Хоріальні ворсинки плацент жінок з передчасним дозріванням хоріального дерева. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти 11бета-гідроксистероїд-дегідрогенази з використанням діамінобензидину і дозабарвленням ядер гематоксиліном Майєра. Об.40x, Ок.10x

Висновки.

1. Для обох вивчених відрізків гестації в групах, коли будова хоріального дерева відповідає терміну вагітності, щодо імуногістохімічної концентрації ферменту 11-бета-гідроксистероїд-дегідрогенази в синцитіотрофобласті, спостерігаються показники, які властиві даним термінам вагітності.

2. Імуногістохімічна концентрація ферменту 11-бета-гідроксистероїд-дегідрогенази при передчасному дозріванні хоріального дерева без анемії в обох термінах вагітності перевищують концентрацію ферменту при фізіологічній вагітності.

3. Імуногістохімічна концентрація ферменту 11-бета-гідроксистероїд-дегідрогенази при передчасних пологах на фоні залізодефіцитної ане-

мії для обох вивчених термінів вагітності близька до концентрації при фізіологічній вагітності.

4. У групах із залізодефіцитною анемією показники імуногістохімічної концентрації ферменту 11-бета-гідроксистероїд-дегідрогенази завжди нижчі ніж у спостереженнях без анемії.

Література

1. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. Pathology of the human placenta. New York: Springer; 2012.
2. Breymann C. Iron deficiency and anaemia in pregnancy: modern aspects of diagnosis and therapy. Blood Cells Mol Dis. 2002 Nov-Dec;29(3):506-16.
3. Гарвасюк ОВ, Давиденко ІС. Морфометричні параметри передчасного дозрівання хоріального дерева плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних у гестаційному аспекті. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2015;5(4):90-4.
4. Давиденко ІС, Тюленєва ОА, Гошовська АВ. Гістологічні критерії зрілості хоріального дерева для діагностики передчасного та уповільненого дозрівання плаценти людини. Буковинський медичний вісник. 2011;15(1):127-30.
5. Pepe GJ, Burch MG, Albrecht ED. Expression of the 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 proteins in human and baboon placental syncytiotrophoblast. Placenta. 1999 Sept;20(7):575-82.
6. Ferreira T, Rasband W. ImageJ User Guide. IJ 1.46r. New York: National Institute of Health; 2012. 198 p. [Internet]. [Cited 2017 Mar 27]. Available from: <https://imagej.nih.gov/ij/docs/guide/user-guide.pdf>
7. Hammer O. PAST: Paleontological Statistics, Version 3.0. Reference manual: Oslo: Natural History Museum University of Oslo; 2013. 243 p.
8. Гарвасюк ОВ, Давиденко ІС, Ташук КГ. Імуногістохімічна концентрація плацентарних гормонів у трофобласті хоріальних ворсинок у вагітних із залізодефіцитною анемією при передчасному дозріванні хоріального дерева. Буковинський медичний вісник. 2017;21(1):34-

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА 11-БЕТА-ГИДРОКСИСТЕРОИД- ДЕГИДРОГЕНАЗЫ В СИНЦИТИОТРОФОБЛАСТЕ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ СОЗРЕВАНИИ ХОРИАЛЬНОГО ДЕРЕВА ПЛАЦЕНТЫ НА ФОНЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ

А.В.Гарвасюк, И.С.Давыденко

Высшее государственное учебное заведение
Украины «Буковинский государственный
медицинский университет»
(Черновцы, Украина)

Резюме

Введение. Оценка иммуногистохимической концентрации фермента 11-бета-гидроксистероид-дегидрогеназы (11 β -HSD-2) необходима для уточнения механизмов преждевременного созревания хоріального дерева плаценты и преждевременных родов, исследование проведено впервые при железодефицитной анемии беременных.

Цель. Установить иммуногистохимическую концентрацию 11 β -HSD-2 в синцитиотрофобласте в наблюдениях с преждевременным созреванием хоріального дерева при железодефицитной анемии беременных в два разных отрезка гестации - 29-32 и 33-36 недель гестации.

Материалы и методы. Исследовано 182 плаценты. Дизайн исследования предусматривал выделение двух основных групп исследования выше указанных сроков гестации и по три группы сравнения. О иммуногистохимической концентрации 11 β -HSD-2 судили на основе величины опти-

Перспектива подальших досліджень.

У подальшому планується вивчити взаємозв'язок імуногістохімічної концентрації 11-бета-гідроксистероїд-дегідрогенази з концентрацією гормонів вагітності в синцитиотрофобласті.

11 β -HYDROXYSTEROID-DEHYDROGENASE IMMUNOHISTOCHEMICAL QUANTITATIVE EVALUATION IN SYNCYTIOTROPHOBLAST OF PRETERM MATURING OF CHORIAL PLACENTAL TREE AGAINST IRON-DEFICIENCY ANEMIA OF GRAVIDAS IN GESTATIONAL ASPECT

O.V. Garvasiuk, I.S. Davydenko

Higher state educational
establishment "Bukovinian
State Medical University"
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary

Introduction. Evaluation of the immunohistochemical concentration of the enzyme 11 β -hydroxysteroid-dehydrogenase (11 β -HSD-2) is necessary to specify the mechanisms of preterm maturing of the choral placental tree and preterm labor. It first performed in gravidas with iron-deficiency anemia.

The aim is to determine the immunohistochemical concentration of 11 β -HSD-2 in syncytiotrophoblast in the observations of preterm maturing of the placental choral tree in gravidas with iron-deficiency anemia in two different periods of gestation - 29-32 and 33-36 weeks of gestation.

Materials and methods. 182 placentas were examined. The research design provided for the allocation of two major groups of the above mentioned gestation periods and three comparison groups respectively. The immunohistochemical concentration of 11 β -HSD-2 analyzed based on the value of optical density, which was measured by

ческой плотности окраски, которую измеряли методом компьютерной микроденситометрии.

Результаты исследования. Иммуногистохимическое окрашивание на 11 β -HSD-2 определялось в цитоплазме синцитиотрофобласта плацент во всех группах исследования. Основные результаты количественной оценки окраски отражены в выводах.

Выводы. Для обоих изученных отрезков гестации в группах, когда строение хориального дерева соответствует сроку беременности, по отношению к иммуногистохимической концентрации 11 β -HSD-2 в синцитиотрофобласте, наблюдаются показатели, которые свойственны данным срокам беременности. Иммуногистохимическая концентрация 11 β -HSD-2 при преждевременном созревании хориального дерева без анемии в обоих сроках беременности превышает концентрацию фермента при физиологической беременности. Иммуногистохимическая концентрация 11 β -HSD-2 при преждевременных родах на фоне железодефицитной анемии для обеих изученных сроков беременности близка к концентрации при физиологической беременности. В группах с железодефицитной анемией показатели иммуногистохимической концентрации фермента 11 β -HSD-2 всегда ниже, чем при наблюдении без анемии.

Ключевые слова: преждевременное созревание; плацента; 11-бета-гидроксистероид-дегидрогеназа.

means of computed microdensitometry.

Results. Immunohistochemical staining for 11 β -HSD-2 observed in the cytoplasm of the syncytiotrophoblast in placentas of all groups studied. The main results of the staining quantitative analysis represented in conclusions.

Conclusions. For both sections studied in groups of gestation when the structure of the chorionic placental tree corresponds to the duration of pregnancy in immunohistochemical concentrations of 11 β -HSD-2 in syncytiotrophoblast there are indicators that are inherent in these periods of pregnancy. Immunohistochemical concentration of 11 β -HSD-2 in preterm maturing of the placental chorionic tree without anemia in both gestation periods exceeds the concentration of the enzyme in physiological pregnancy. Immunohistochemical concentration of 11 β -HSD-2 in preterm labor against the background of iron-deficiency anemia in both gestation periods studied is similar to concentrations in physiological pregnancy. In groups with iron-deficiency anemia, the indices of immunohistochemical concentration of the enzyme 11 β -HSD-2 are always lower in comparison with those observations without anemia.

Key words: preterm maturing; placenta; 11 β -hydroxysteroid-dehydrogenase.

Контактна інформація:

Давиденко Ігор Святославович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри патологічної анатомії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет».

Контактна адреса: Театральна площа, 2, м.Чернівці, 58002, Україна.

Контактний телефон: +38(095)1936146.

e-mail: davydenko.igor@bsmu.edu.ua

ORCID: orcid.org/0000-0001-6712-3396

Researcher ID (Web of Science):

B-4586-2017

Author ID (Scopus): 6602264146

Контактная информация:

Давиденко Игорь Святославович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет».

Контактный адрес: Театральная площадь, 2, Черновцы, 58002, Украина.

Контактный телефон:

+38 (095) 1936146.

e-mail: davydenko.igor@bsmu.edu.ua

ORCID: orcid.org/0000-0001-6712-3396

Researcher ID (Web of Science)

B-4586-2017

Author ID (Scopus): 6602264146

Contact Information:

Igor Davidenko Svyatoslavovych - MD, Professor, Head of Department of Pathological Anatomy of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University».

Contact address: Theatre Square, 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine.

Phone: +38(095)1936146.

e-mail: davydenko.igor@bsmu.edu.ua

ORCID: orcid.org/0000-0001-6712-3396

Researcher ID (Web of Science):

B-4586-2017

Author ID (Scopus): 6602264146

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ / ANALYTICAL REVIEWS

УДК: 616.53-002.25:618.177:616-092
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.2.24.2017.10

СПІЛЬНІСТЬ ПАТОГЕНЕЗУ БЕЗПЛІДДЯ ТА
АКНЕ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

О.І. Задніпряна

Національна медична академія післядипломної
освіти імені П.Л.Шупика
(м.Київ, Україна)

Резюме. *Розвиток акне у жінок з безпліддям не таке вже рідкісне явище як це здається на перший погляд. І хоча на сьогодні офіційна статистика відсутня, проблема існує і значно впливає на якість життя пацієнток. Унікальність цієї патології полягає в одночасному виникненні косметологічного дефекту і порушень репродуктивної системи, що ще більш посилює порушення психологічного статусу і соціального функціонування особистості. Одним з провідних чинників порушення репродуктивної функції у жінок є гіперандрогенія (ГА), яка реєструється у 10-30% жінок і становить 1,3-4% від числа всіх гінекологічних захворювань жінок репродуктивного віку. Окрім цього ГА проявляється "андрогензалежною дермопатією" у вигляді гірсутизму, алопеції, себореї та акне. Саме акне є одним з найбільш частих проявів синдрому ГА, який реєструється у 70-86% цих пацієнток.*

Гіперандрогенія - патологічний стан, який розвивається внаслідок посилення ефектів андрогенів. Вона може розвинутися за рахунок активації продукції андрогенів, а також при порушенні їх метаболізму. Підвищена кількість андрогенів в організмі жінки є результатом порушень в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники-наднирники. Гіперандрогенія може бути викликана збільшенням продукції андрогенів в яєчниках і / або надниркових залозах функціонального або пухлинного генезу; дисбалансом різних фракцій андрогенів, викликаних активізацій або зниженням зв'язування їх білками, і зростанням рівня вільних андрогенів у крові; змінами активності ферментів на різних етапах їх перетворень в організмі: підвищенням активності 5- α редуктази, що перетворює тестостерон у більш активний андроген - дигідротестостерон у шкірі; збільшенням числа андрогенових рецепторів або підвищенням їх чутливості до цих статевих гормонів при нормальній їх концентрації. Надмірна андрогенізація жіночого організму породжує цілий комплекс проблем у різні періоди життя жінки. І перш за все це порушення менструальної і репродуктивної функції (олігоменорея, ановуляція, безпліддя) і розвиток андрогензалежної дермопатії. Зовнішні прояви надлишку андрогенів формують суттєвий косметичний дефект - «дефект зовнішності», викликають у пацієнток глибокі психологічні страждання, знижуючи їх самооцінку, негативно впливаючи на якість життя, соціальний статус, професійну діяльність, особисте життя. Розвиток порушень у психосоціальної сфері ще більше посилюється при поєднанні акне з безпліддям.

Таким чином, безпліддя і акне є ланками одного ланцюга, в основі їх розвитку лежить гіперандрогенія, яка викликає порушення репродуктивної функції і косметологічний дефект, провокує формування порушень психологічного статусу особистості, її соціалізації.

Ключові слова: *гіперандрогенія; безпліддя; акне; патогенез; жінки репродуктивного віку; психосоціальні аспекти.*

Вступ

Всесвітня організація охорони здоров'я вважає охорону репродуктивного здоров'я пріоритетним напрямом своєї діяльності (резолуція WHA 48.10), тому репродуктивне здоров'я є важливою складовою Європейської стратегії "Здоров'я 21" [1,2]. І це не є випадковим, оскільки проблема фертильності не втрачає актуальності для багатьох економічно розвинених країн світу. В цілому, у світі коефіцієнт фертильності з року в рік продовжує зменшуватися. І це цілком прогнозовано, оскільки в силу різних чинників (гіподинамії, стресу, поширеності ожиріння серед жінок дитородного віку, пристрасті до тютюнокуріння і алкоголю, наслідків ранніх і частих переривань вагітності, несистемного прийому оральних контрацептивів і т. д.) відзначається зростання порушень репродуктивної функції у жінок, аж до розвитку безпліддя [3-8]. У зв'язку з цим, однією з провідних проблем охорони репродуктивного здоров'я у світі є проблема безпліддя. За даними

проведених спеціальних досліджень, число безпліддних шлюбів у світі досягає 20%, проте, деякі міжнародні експерти збільшують цю цифру до 25%, і вона постійно зростає [7-9]. Безпліддя є важливою клінічною, медико-соціальною і соціально-психологічною проблемою, що негативно впливає на демографічну ситуацію будь-якої країни. Не є виключенням і Україна: підтвердженням цього є низький коефіцієнт фертильності (середнє число народжень на одну жінку репродуктивного віку), значення якого [1,28] не дозволяє будувати оптимістичні прогнози відносно зростання чисельності населення країни (як відомо, значення цього коефіцієнта менш за 2 сприяє скороченню чисельності населення і його старінню). Безпліддя часто призводить до соціально-психологічного дискомфорту подружжя, виникнення конфліктних ситуацій у сім'ях, зростання числа розлучень [7,9]. І це не випадково, оскільки нині регулярний менструальний цикл розглядається як один з критеріїв загального, у тому числі психічного,

здоров'я внаслідок того, що на сьогодні доведена наявність тісного взаємозв'язку між психічною і менструальною функціями [1,3].

Чинники безпліддя у більшості випадків мають соціальну обумовленість, оскільки вони є наслідком різних несприятливих подій у житті жінки - абортів, перенесених венеричних, гінекологічних захворювань, патологічних пологів, тощо [8,10]. На сьогодні виявлена значна кількість чинників безпліддя у жінок, серед яких виділяють гінекологічну патологію, психосексуальні розлади, ятрогенні причини, ендокринні порушення. У структурі ендокринних розладів, що викликають зниження репродуктивної функції жінки, 35% випадків належить гіперандрогенії [3,11-13].

У той же час, як відомо, гіперандрогенія лежить в основі розвитку андрогензалежної дермопатії, що проявляється у тому числі і розвитком вугрової хвороби (акне). Доволі часто акне виникає у жінок з порушенням репродуктивної функції, тому проблема потребує вивчення.

Мета

Визначення сучасного погляду на механізми розвитку акне та ендокринної форми безпліддя у жінок репродуктивного віку.

Результати та їх обговорення

Гіперандрогенія (ГА) - патологічний стан, який розвивається внаслідок посилення ефектів андрогенів за рахунок активації їх продукції або порушення метаболізму, що призводить до зростання біологічно активної вільної фракції цих гормонів [12-15]. Численні дослідження, проведені в нашій країні і за кордоном, виявили широку поширеність гіперандрогенних станів серед жінок репродуктивного віку [11,14-16]. За цими даними, від 10 до 30% жінок у світі мають ті або інші ознаки синдрому гіперандрогенії. Проте, незважаючи на численні дослідження вітчизняних та зарубіжних дослідників, до теперішнього часу так і не знайдено пояснення такої високої частоти андрогенізації в популяції жінок.

Синдром гіперандрогенії, якому належить 1,3-4% усіх гінекологічних захворювань жінок репродуктивного віку, є одним з провідних чинників порушення менструальної і репродуктивної функції у жінок [3,4,10,17,18]. Окрім цього гіперандрогенія проявляється "андрогензалежною дермопатією" у вигляді акне, гірсутизму, алопеції та себореї [14,19-23]. Слід зазначити, що саме акне є одним з найбільш частих проявів синдрому гіперандрогенії: за літературними даними він реєструється у 70-86% пацієнток з вугровою хворобою [23,24].

Як відомо, ГА у жінок є частим чинником розвитку психологічного дистресу. Зовнішні прояви надлишку андрогенів стають істотним косметичним дефектом, що відбивається на нервово-психічному стані жінки, призводячи до дратівливості, депресивних станів, знижуючи якість життя і обумовлюючи соціальні проблеми у вигляді обмежень у виборі професії та складнощів у працевлаштуванні, знижуючи почуття гідності жінок [19,25-28].

Посилюють ці проблеми поєднання безпліддя і акне, яке є не таким вже рідкісним явищем, як

це здається на перший погляд. І хоча на сьогодні офіційна статистика відсутня, ця проблема існує і значно впливає на якість життя пацієнток, які страждають як через відсутність можливості мати дітей, так і через наявність косметологічного дефекту. Унікальність цієї поєднаної патології полягає в одночасному виникненні косметологічного дефекту і порушень репродуктивної системи, що ще більше посилює порушення психологічного стану і соціального функціонування особи [25,28].

Хоча гіперандрогенія нині визнана найпоширенішим порушенням, зареєстрованим у жінок репродуктивного віку, і доволі часто зветься "хворобою століття", виявлення її чинників - зовсім непросте завдання. Результати чисельних досліджень вказують на те, що дійсну причину гіперандрогенії встановити украй складно, оскільки існує безліч чинників надмірної продукції андрогенів в організмі жінки, у тому числі і фізіологічного характеру - у кінці періоду статевого дозрівання і на початку репродуктивного періоду [11,29]. У той же час надмірна продукція андрогенів зв'язується багатьма авторами з науково-технічним прогресом, підвищенням психічної і фізичної активності, урбанізацією, впливом стресових факторів, неконтрольним застосуванням медикаментозних засобів, у тому числі і під час вагітності, а також дією інших чисельних екзогенних чинників, які впливають на продукцію андрогенів [30,31]. Підвищена кількість андрогенів в організмі жінки є результатом порушень у системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники-надниркові залози і є патологічним станом, обумовленим дією надмірної кількості андрогенів на органи і тканини-мішені [1,32,33]. Нині встановлено, що гіперандрогенія може бути обумовлена:

- збільшенням синтезу андрогенів в яєчниках і/або надниркових залозах як функціонального, так і пухлинного генезу;
- порушенням балансу між різними фракціями андрогенів внаслідок активації або зниження зв'язування їх білками, і зростанням рівня вільних андрогенів в крові;
- змінами ферментативної активності на різних етапах їх перетворень в організмі, передусім, підвищенням активності 5- α редуктази - ферменту, що перетворює тестостерон в шкірі у активніший андроген - дегідротестостерон;
- підвищенням кількості андрогенних рецепторів або підвищенням їх чутливості до цих статевих гормонів при нормальній їх концентрації.

Гіперандрогенія, яка є результатом серйозних порушень в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники-надниркові залози, характеризується симптомом комплексом, що обумовлений патологією біосинтезу, транспорту і метаболізму андрогенних гормонів. Надмірна андрогенізація жіночого організму породжує цілий комплекс проблем у різні періоди життя жінки. І передусім це

- порушення менструальної і репродуктивної функцій (олігоменорея, ановуляція, і як наслідок - безпліддя);
- розвиток андрогензалежної дермопатії, яка характеризується гірсутизмом, себореєю, алопецією, а також вугровим висипом.

Саме акне – одне з найбільш частих шкірних

проявів ГА, яке провокує розвиток широкого спектру проблем психічного і медико-соціального характеру, що значною мірою посилює соціально-психологічні, міжособистісні стосунки у більшості пацієнток, доволі часто викликають тривожність, депресивність, зниження якості їх життя [25,26,28]. Відомо, що розвиток і перебіг акне багато у чому залежить від сімейної (генетичною) схильності, а також типу, кольору шкіри, національних особливостей [22,34]. Відповідно до сучасної концепції акне розглядається як генетично обумовлене спадкове мультифакторіальне захворювання з високим сімейним накопиченням

(до 50%), що проявляється порушенням процесу ороговіння у гирлі волосяних фолікулів і на поверхні шкіри з наявністю перифолікулярної запальної реакції [12,35,36].

Як вже відзначалося, в патогенезі вугрової хвороби важлива роль належить гормональним чинникам, і передусім, надмірній продукції андрогенів [12,22,29,34,36]. Дія андрогенів здійснюється через специфічні андрогенні рецептори, які виявляються в різних андрогензалежних тканинах. Не є виключенням і шкіра людини, оскільки вона є комплексом андрогенчутливих структур: сальні і потові залози, волосяні фолікули (таблиця 1).

Таблиця 1

Андрогенна активність у сальній залозі та волосяному фолікулі (Deplewski D., Rosenfield R.L., 2000)

Андрогенна активність	Сальна залоза		Волосяний фолікул	
	строма	епітелій	волосяний сосочок	волосяний епітелій
3β - гідроксистероїд-дегідрогеназа	не вивчалась	+	не вивчалась	+/-
17β - гідроксистероїд-дегідрогеназа	не вивчалась	+	+	+
5α - редуктаза	+	+	+	+
Андрогенні рецептори	+	++	++	+/-

Під впливом андрогенів посилюються диференціювання і мітотична активність клітин епідермісу, збільшується синтез міжклітинних ліпідів та товщина епідермісу, стимулюється зростання і пігментація волосся, посилюється продукція шкірного сала, знижується синтез глобуліну, який зв'язує статеві стероїди в печінці. Шкіра є тканиною-мішенню для статевих стероїдних гормонів, зокрема андрогенів, вона бере активну участь в їх метаболізмі, зокрема, в екстрагландулярному утворенні із стероїдів-попередників [12,23].

Відомо, що естрогени пригнічують саловідділення, тоді як андрогени, прогестерон і глюкокортикоїди навпаки стимулюють продукцію шкірного сала [12]. Сальні залози чутливі до усіх відомих андрогенів, але якщо вплив дигідроепіандростерон сульфату на саловідділення мінімальний, то андростендіон, тестостерон і особливо дегідротестостерон значно впливають на функцію сальних залоз. Останній є безпосереднім стимулятором проліферації і дозрівання себоцитів [4,29]. У свою чергу, себоцити також мають гормональну активність, здійснюючи конверсію тестостерону в більш активний дегідротестостерон за допомогою ферменту 5α - редуктази I типу [29,37].

У зв'язку з цим, в патогенезі акне, також як і при безплідді, саме ГА відводиться провідна роль. Ланкою, що ініціює розвиток акне, є саме ГА, яка, як вже відзначалося, може проявлятися у вигляді абсолютного збільшення кількості андрогенів оваріального або надниркового залозистого походження у крові і при екскреції з сечею, може мати функціональний (синдром полікістозних яєчників, неklasична форма природженої дисфункції кори надниркових залоз) або пухлинний генез [12,38,39]. Окрім підвищення продукції андрогенів, ГА також може мати рецепторну форму, пов'язану з підвищеною активністю 5-альфа-редуктази I-го типу [40-42].

Під дією гормональної стимуляції збільшується продукція шкірного сала, в якому знижується концентрація незамінної альфа-ліноленової кислоти, яка є основним регулятором диференціювання кератиноцитів протоки сально-волосяного фолікулу, і збільшується експресія ферменту трансглютамінази. Це призводить до порушення функції сальних залоз з гіперсекрецією і зміною фізико-хімічних властивостей шкірного сала, накопичення вільних жирних кислот, що мають подразнюючі властивості, домінуванню процесів дискератозу і проліферації над десквамацією епітелію сально-волосяного фолікулу, що зрештою веде до фолікулярного гіперкератозу і закриття протоки фолікулу. Клінічно це проявляється появою відкритих і закритих комедонів, в залежності від рівня закупорювання сально-волосяного фолікулу [12,22].

Обтурація протоки сально-волосяного фолікулу сально-гіпертрофічною пробкою створює сприятливі умови для розмноження факультативних анаеробів *Propionibacterium acnes* і *Propionibacterium granulosum*, а також інших представників сапрофітної і умовно-патогенної мікрофлори (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Pityrosporum ovale*). До антигенів мікроорганізмів, розташованих у фолікулах, з периферичної крові спрямовуються фагоцити і нейтрофіли, які продукують інтерлейкіни і стимулюють систему комплементу. Ці прозапальні цитокіни активують фермент циклооксігеназу, внаслідок чого з арахідонової кислоти утворюється головний медіатор запалення - лейкотрієн B4 [22]. Останній, у свою чергу, стимулює нейтрофіли, Т-лімфоцити, моноцити і еозинофіли, з подальшим вивільненням ними монооксиду азоту і гідролітичних ферментів. Це викликає руйнування стінки сальної залози, її вміст виходить у дерму, що і викликає запальну реакцію у вигляді утворення папул, пустул, вузлів та кист (рис.1).

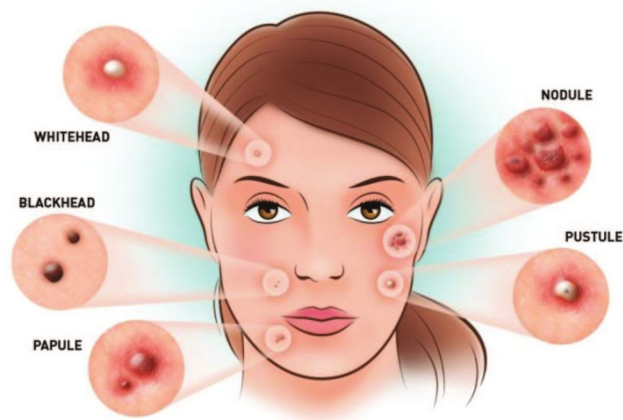


Рис 1. Елементи акне

Таким чином, висип при вугровій хворобі представлений акне-елементами у різній стадії еволюційного розвитку і характеризується спотвореним поліморфізмом. Зворотній розвиток папул, пустул і комедонів проходить безслідно. Вузли і кисти залишають після себе ділянки де/гіперпігментації, келоїдні, атрофічні або гіпертрофічні рубці [43].

Відомо, що кожен з клінічних проявів ГА, і передусім безпліддя та андрогензалежна дерматопатія (акне, гірсутизм, себорея і алопеція), може викликати психологічний дисконфорт у жінки, негативно впливати на якість її життя [25,27,28]. Жінки, що страждають на безпліддя, усвідомлюють свою відмінність від деякої середньої "нормальної" жінки, що активізує соціальне порівняння, робить їх сприйняття себе самої більш вибірковою і внутрішньо суперечливим, проблематичним, що позначається на її самоповазі, самооцінці особи в цілому. Спотворена самооцінка веде до підвищення конфліктності. Неадекватна самооцінка жінки у поєднанні з безпліддям позначається на взаємовідносинах з чоловіком, її сексуальності, почутті задоволеності. Жінка знаходиться у стані хронічної фрустрації, внаслідок чого можуть виникати різні психічні розлади, невроз [25,28].

Встановлено, що для жінок з порушенням репродуктивної функції, зокрема з безпліддям, в порівнянні зі здоровими у репродуктивному відношенні жінками характерні наступні особливості:

- низька здатність до соціальної адаптації;
- загальна інфантильність, що проявляється незрілістю особової сфери;
- неадекватні (частіше інфантильні, дезадаптовані) форми реагування на стресові ситуації;
- емоційна лабільність;
- внутрішня конфліктність;
- базова недовіра до навколишнього світу, що поєднується із залежністю від інших;
- підвищений рівень особистої і ситуативної тривожності;
- занижена самооцінка;
- пригнічена агресія різної спрямованості;
- ускладнені стосунки з іншими людьми, передусім з близькими, деструктивний досвід стосунків з власною матір'ю.

Психоемоційні порушення як результат незадоволення своєю зовнішністю можуть призвести і до таких серйозних проблем як депресія і у важких випадках на-

віть до суїцидальних думок [25,28]. Таким чином, психічна сфера цих пацієнток значно страждає, що впливає на якість життя жінок, які страждають на безпліддя.

Доведено, що і акне у жінок може також чинити значну негативну психологічну, соціальну і емоційну дію на пацієнтку. Розвиток цього захворювання внаслідок гормонально-метаболічних порушень супроводжується відхиленнями у психічній сфері (змінами настрою, активності, потягів). Саме з ГА ряд авторів зв'язує високий рівень депресії, що ресструється у пацієнток з акне [25,27,28]. Наявність шкірних проявів ГА у жінок є постійним стресовим чинником, що призводить до психоемоційних реакцій, обмеженням в усіх сферах життєдіяльності і, як наслідок, до істотного зниження якості життя цієї категорії жінок. У дівчат з акне, які незадоволені своєю зовнішністю, у порівнянні з однолітками частіше зустрічаються перші ознаки розвитку порушення сексуальної поведінки: незадоволення сексуальним життям, зниження лібідо, аноргазмія, дизпареунія [19]. Не викликає сумнівів, що для молодих пацієнток, які будують своє життя і бачать своє майбутнє у створенні сім'ї, питання зовнішнього вигляду надзвичай важливе. Ряд досліджень якості життя у пацієнток з акне за допомогою дерматологічного індексу якості життя (ДІЯЖ) з'ясував, що із-за симптомів ураження шкіри вони зазнають труднощі у спілкуванні з друзями, особами протилежної статі, колегами по роботі, украй складно адаптуються у суспільстві, відчувають складнощі у виборі одягу. Жінки з шкірними висипаннями відчувають емоційний дискомфорт, особливо у громадських місцях, пов'язаний з побоюваннями зневажливої оцінки оточенням стану їх шкіри і волосся [28]. Наявність на видимих ділянках шкіри вугрового висипу значно знижує їх самооцінку, викликаючи тривогу, що реалізується у вигляді страху, підвищеної дратівливості, очікування невдач у навчанні або на роботі, безперспективності майбутнього, депресією, основним проявом якої є знижений практично щодня настрій, втрату інтересу або задоволення від діяльності, яка зазвичай викликає позитивні емоції, стан хронічного стресу, формує дизморфофобію, тобто уявлення про уявну зовнішню потворність, що, безумовно, знижує якість життя і їх соціальну адаптацію [4,25-27]. У багатьох це супроводжується формуванням уявлення про власну нікчемність і непридатність до сімейного життя, професійної діяльності. Акне для багатьох стає справжньою психологічною проблемою, та доволі часто і причиною їх соціального самотництва [25,28].

Висновки

Таким чином, ендокринне безпліддя і акне є ланками одного ланцюга, в основі розвитку яких лежить гіперандрогенія, що провокує окрім порушення репродуктивної функції і косметологічного дефекту формування порушень психологічного статусу і соціального функціонування особи.

Перспективи подальших досліджень

спрямовані на виявлення змін якості життя та психоемоційного стану жінок в залежності від тяжкості та форми акне, особливостей перебігу акне в залежності від генезу безпліддя.

Література

1. Мурашко НВ, Данилова ЛИ. Синдром гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста: клиника, дифференциальный диагноз: учеб.-метод. пособ. Минск: БелМАПО; 2011. 34 с.
2. Доброхотова ЮЭ, Рагимова ЗЭ, Ильина ИЮ, Ибрагимова ДМ. Гиперандрогения и репродуктивное здоровье женщины. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 144 с.
3. Унанян АЛ, Руднева ОД. Синдром гиперандрогенизма в практике гинеколога. Москва: Редакция журнала StatusPaesens; 2014. 20 с.
4. Чернуха ГЕ. Гиперандрогении и принципы их терапии у женщин репродуктивного возраста. Качество жизни. Медицина. 2004;3(6):17–20.
5. Infertility in Women In-Depth Report. [Internet]; [Cited 2017 Mar 27]. Available from: <http://www.nytimes.com/health/guides/disease/infertility-in-women/print.html>
6. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. Human Reproduction Update. 2003 Jul-Aug;9(4):359-72.
7. Мишиева НГ, Назаренко ТА, Дуринян ЭР, Зыряева НА, Белоусова НЮ. Эндокринное бесплодие у женщин. Диагностика и лечение: практическое руководство. Москва: МЕДпресс-информ; 2005. 84 с.
8. Кондратьева ТА, Артымук НВ. Современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. Мать и Дитя в Кузбассе. 2009;2(37):3-7.
9. Третьякова ОС, Сухарева ИА, Сингхрол Р, Исмаил С. Surrogacy motherhood: positive and negative effects. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2014;4(1):28-31.
10. Зиневич ЯЛ. Ведение пациенток с бесплодием на фоне гиперандрогении [автореферат]. Москва; 2002. 24 с.
11. Манухина ЕИ. Восстановление репродуктивного здоровья у пациенток с различными формами гиперандрогении [автореферат]. Москва; 2012. 36 с.
12. Задніпряна ОІ. Андрогени та їх роль у формуванні дерматопатії у жінок. Збірник наукових праць НМАПО імені ПЛ. Шупика. 2016;2:126-32.
13. Slayden SM, Moran C, Sams WM, Jr Boots LR, Azziz R. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. Ferti–Steril. 2001;75:889–92.
14. Джобава ЭМ, Рагимова ЗЭ, Герасимович МЮ. Синдром гиперандрогении в практике акушера-гинеколога, дерматолога и эндокринолога: современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 101 с.
15. Дедов ИИ, Андреева ЕН, Пищулин АА. Синдром гиперандрогении у женщин: метод. пособ. для врачей. Москва; 2006. 40 с.
16. Goodman NF, Bledsoe MB, Futterweit W, Goldzieher JW, Petak SM, Smith KD, et al. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. Endocrine practice. 2001;7(2):120-34.
17. Дуринян ЭР, Байбарина ГВ. Патогенез, дифференциальная диагностика и принципы лечения гиперандрогении. Акушерство и гинекология. 2002;4:62-4.
18. Уварова ЕВ. Патогенетические аспекты и современные возможности коррекции гиперандрогенных проявлений у девочек-подростков. Лечащий врач. 2008;3:69-75.
19. Задніпряная ОІ, Третьякова ОС. Медико-социальные проблемы акне у подростков и современные пути их коррекции. Педиатрия. Восточная Европа. 2015;3:68-79.
20. Канаузова ИМ. Дифференцированное лечение женщин с акне при различных формах гиперандрогении [автореферат]. Москва; 2009. 32 с.
21. Роговская СИ, Телунц АВ, Савельева ИС. Акне как проявление синдрома гиперандрогении: методы коррекции. Provisorum. 2002;8:28-30.
22. Юцковская АЯ, Малова ТА, Еременко ИЕ. Андрогензависимые синдромы кожи у женщин: роль антиандрогенной терапии на современном этапе. Клиническая дерматология и венерология. 2010;5:84-9.
23. Потекаев НН, Доброхотова ЮЭ, Горячкина МВ, Джобава ЭМ, Орлов ЕН, Рагимова ЗЭ. Угревая болезнь и гиперандрогения: некоторые аспекты диагностики. Клиническая дерматология и венерология. 2008;6:24-8.
24. Суворова КН, Гомболевская СЛ, Камакина МВ. Гиперандрогенные акне у женщин. Новосибирск: Экор; 2000. 124 с.
25. Кузнецова ЕМ, Манухин ИБ, Геворкян МА, Манухина ЕИ. Оценка качества жизни пациенток с андрогензависимыми дерматопатиями. Проблемы репродукции. 2012;2:33-7.
26. Magin P, Adams J, Heading G, Pond D, Smith W. Psychological sequelae of acne vulgaris: results of a qualitative study. Can Fam Physician. 2006 Aug 10;52(8):979.
27. Purvis D, Robinson E, Merry S, Watson P. Acne, anxiety, depression and suicide in teenagers: a cross-sectional survey of New Zealand secondary school students. J Paediatr Child Health. 2006 Dec;42(12):793-6.
28. Задніпряная ОІ, Третьякова ОС. Психосоциальные аспекты acne vulgaris у женщин или болезнь с характером. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2016;2:266-76.
29. Гунина НВ, Масюкова СА, Пищулин АА. Роль половых гормонов в патогенезе акне. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2005;5:55-62.
30. Твердикова МА, Гависова АА, Ревазова ЗВ. Современный подход в регуляции гиперандрогении у

женщин. ПМЖ. Акушерство и гинекология. 2013;1:1-5.

31. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):453-62.

32. Williams textbook of Endocrinology. 13th Edition (section 5, Chronic Anovulation). Ed. Shlomo Melmed, Kenneth Polonsky, P. Reed Larsen, Henry Kronenberg. Published by Elsevier; 2016. 1936 p.

33. Горячкина МВ, Белоусова ТА. Современные алгоритмы ведения пациенток с акне. *Дерматовенерология и дерматокосметология.* 2012;2:42-5.

34. Millions of Women Facing Adult Acne. [Internet]; [Cited 2017 Mar 27]. Available from: <http://www.medicalnewstoday.com/releases/11514.php>

35. Майорова АВ, Шаповалов ВС, Ахтямов СН. Угревая болезнь в практике врача-дерматокосметолога. Москва: Кламель; 2005. 85 с.

36. Доброхотова ЮЭ, Корсунская ИМ, Рагимова ЗЭ, Джобова ЭМ, Горячкина МВ, Баджелан Б. Гиперандрогения и акне в практике гинеколога и дерматолога: вопросы диагностики и терапии. *Consilium medicum. Дерматология.* 2007;2:3-6.

37. Lemay A, Poulin Y. Oral contraceptives as anti-androgenic treatment of acne. *J Obstet Gynaecol Can.* 2002 Jul;24(7):559-67.

38. Escobar-Morreale HF, Sanchon R, San Millan JL. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Feb;93(2):527-33.

39. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction.* 2004 Jan;19(1):41-7.

40. Монахов СА, Иванов ОЛ, Самгин МА. Антиандрогенная терапия акне у женщин. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2005;3:66-70.

41. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91(11):4237-45.

42. Vexiau P, Baspeyras M, Chaspoux C, Foin N, Allaert FA, Abramovici Y. Acne in adult women: data from national study on the relationship between type of acne and marks of clinical hyperandrogenism. *Ann Dermatol Venereol.* 2002 Feb;129(2):174-8.

43. Потекаев НН, Горячкина МВ. Некоторые аспекты диагностики и лечения рефрактерных акне у женщин. *Клиническая дерматология и венерология.* 2012;1:72-8.

ОБЩНОСТЬ ПАТОГЕНЕЗА БЕСПЛОДИЯ И АКНЕ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

О.И. Заднипрная

Национальная медицинская академия
постдипломного образования имени
П.Л.Шупика (г. Киев, Украина)

Резюме. Развитие акне у женщин с бесплодием не такое уж редкое явление, как это кажется на первый взгляд. И хотя на сегодня официальной статистики нет, проблема существует и оказывает значительное влияние на качество жизни пациенток. Уникальность этой патологии заключается в одновременном возникновении косметологического дефекта и нарушений репродуктивной системы, что еще больше усугубляет нарушения психологического статуса и социального функционирования личности. Одним из ведущих факторов нарушения репродуктивной функции у женщин является гиперандрогения (ГА), которая регистрируется у 10-30% женщин и составляет 1,3-4% от числа всех гинекологических заболеваний женщин репродуктивного возраста. Помимо этого ГА проявляется "андрогензависимой дермопатией" в виде гирсутизма, алопеции, себореи и акне. Именно акне является одним из наиболее частых проявлений синдрома ГА, который регистрируется у 70-86% этих пациенток.

GENERALITY OF THE PATHOGENESIS OF INFERTILITY AND ACNE IN WOMEN

O. I. Zadnipryanaya

Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education
(Kyiv, Ukraine)

Summary. The development of acne in women with infertility is not such a rare phenomenon, as it seems at first sight. And although there is no official statistics for today, the problem exists and has a significant impact on the quality of life of patients. The uniqueness of this pathology is the simultaneous occurrence of a cosmetic defect and dysfunctions of the reproductive system, which further exacerbates violations of the psychological status and social functioning of the individual. One of the leading factors in the violation of reproductive function in women is hyperandrogenism (HA), which is registered in 10-30% of women and makes up 1.3-4% of all gynecological diseases of women of reproductive age. In addition, HA is manifested "androgen-dependent dermopathy" in the form of hirsutism, alopecia, seborrhea and acne. Acne is one of the most common manifestations of GA syndrome, which is registered in 70-86% of these patients.

Hyperandrogenism is a pathological condition that develops as a result of the increased effects

Гиперандрогения - патологическое состояние, которое развивается в результате усиления эффектов андрогенов. Оно может развиваться за счет активации продукции андрогенов, а также при нарушении их метаболизма. Повышенное количество андрогенов в организме женщины является результатом нарушений в системе гипоталамус-гипофиз-яичники-надпочечники. Гиперандрогения может быть вызвана увеличением продукции андрогенов в яичниках и/или надпочечниках функционального или опухолевого генеза; дисбалансом разных фракций андрогенов, вызванных активизацией или снижением связывания их белками, и ростом уровня свободных андрогенов в крови; изменениями активности ферментов на различных этапах их превращений в организме: повышением активности 5- α редуктазы, превращающей тестостерон в более активный андроген – дигидротестостерон в коже; увеличением числа андрогеновых рецепторов или повышением их чувствительности к этим половым гормонам при нормальной их концентрации. Чрезмерная андрогенизация женского организма порождает целый комплекс проблем в разные периоды жизни женщины. И прежде всего это нарушение менструальной и репродуктивной функции (олигоменорея, ановуляция, бесплодие) и развитие андрогензависимой дерматопатии. Внешние проявления избытка андрогенов формируют существенный косметический дефект - «дефект внешности», приносят пациенткам глубокие психологические страдания, снижая их самооценку, негативно влияя на качество жизни, социальный статус, профессиональную деятельность, личную жизнь. Развитие нарушений в психосоциальной сфере еще более усугубляется при сочетании акне с бесплодием.

Таким образом, бесплодие и акне являются звеньями одной цепи, в основе их развития лежит гиперандрогения, которая вызывает нарушение репродуктивной функции и косметологический дефект, провоцирует формирование нарушений психологического статуса личности, ее социализации.

Ключевые слова: гиперандрогения; бесплодие; акне; патогенез; женщины репродуктивного возраста; психосоциальные аспекты.

Контактна інформація:

Задніпряна Ольга Ігорівна – аспірант кафедри дерматовенерології НМАПО імені П.Л.Шупика. (м. Київ, Україна).

Контактна адреса: вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна.

Контактний телефон:

+38(066)066 3913

e-mail: olamagnet77@gmail.com

Контактная информация:

Заднипряная Ольга Игоревна - аспирант кафедры дерматовенерологии НМАПО имени П. Л. Шупика (г. Киев, Украина).

Контактный адрес: ул. Дорогожицкая, 9, г.Киев, 04112, Украина.

Контактный телефон:

+38 (066) 066 3913

e-mail: olamagnet77@gmail.com

Contact Information:

Zadnipyryana Olga - graduate student of dermatology NMAPE named PLShupyk. (M. Kyiv, Ukraine).

Contact address:

ul. Dorogozhitskaya 9, m. Kyiv, 04112, Ukraine.

Phone: +38 (066) 066 3913

E-mail: olamagnet77@gmail.com

of androgens. It can develop by activating the production of androgens, as well as in violation of their metabolism. The increased amount of androgens in the body of a woman is the result of disorders in the hypothalamus-pituitary-ovary-adrenal system.

Hyperandrogenism can be caused by an increase in the production of androgens in the ovaries and / or adrenal glands of a functional or tumor origin; an imbalance of different androgen fractions caused by activations or a decrease in their binding by proteins, and an increase in the level of free androgens in the blood; changes in the activity of enzymes at various stages of their transformation in the body: an increase in the activity of 5- α reductase, which converts testosterone into a more active androgen-dihydrotestosterone in the skin; an increase in the number of androgen receptors or an increase in their sensitivity to these sex hormones at their normal concentration.

Excessive androgenization of the female body gives rise to a whole range of problems in different periods of a woman's life. And above all, this is a violation of menstrual and reproductive functions (oligomenorrhoea, anovulation, infertility) and the development of androgen dependent dermatopathy. External manifestations of excess androgens form a significant cosmetic defect - "appearance defect", bring the patients deep psychological suffering, reducing their self-esteem, adversely affecting the quality of life, social status, professional activity, personal life. The development of violations in the psychosocial sphere is further exacerbated by the combination of acne and infertility.

Thus, infertility and acne are links of one chain, at the basis of their development lies hyperandrogenia, which causes a violation of reproductive function and a cosmetic defect, provokes the formation of violations of the psychological status of the individual, its socialization.

Key words: hyperandrogenia; infertility; acne; pathogenesis; women of reproductive age; psychosocial aspects.

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ / CASE OF PRACTICE

УДК: 616.318:616.12-008.311-039.31-036.1]-053.31
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.2.24.2017.11

*О.В. Воробйова, Є.Є. Шунько,
Ю.П. Сюрха¹, О.М. Бакаєва²,
С.Я. Старенька², Т.В. Голота,
А.С. Капшук, Ю.О. Макарова*

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

¹КЗ КОР «Київський обласний центр охорони здоров'я матері та дитини»

²Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ»
(м. Київ, Україна)

ПОРУШЕННЯ РИТМУ СЕРЦЯ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ.
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК
СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНОЇ
ПАРОКСИЗМАЛЬНОЇ ТАХІКАРДІЇ
У НОВОНАРОДЖЕНОГО

Резюме. аритмії у плодів і новонароджених потребують поглибленого вивчення, оскільки часто можуть варіювати від легких до загрозливих для життя станів. Неонатальні аритмії є досить поширеним явищем: до 90% новонароджених і від 1% до 3% вагітностей. Вони можуть розпочинатися ще у пренатальному періоді та відзначаються під час планового моніторингу або можуть бути неспецифічними проявами багатьох патологічних станів. В 1 на 250 - 1000 дітей в неонатальному періоді діагностується надшлуночкова (суправентрикулярна) тахікардія (СВТ). У даній статті наводяться стислий літературний огляд і клінічний випадок суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії у новонародженого, яка призвела до розвитку серцевої недостатності. Практикуючі лікарі повинні бути інформовані про більш поширені порушення ритму і провідності, які можуть вплинути на плід і новонароджених постнатально.

Ключові слова: пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія; новонароджені.

До серцевих аритмій відносять патофізіологічні стани, які супроводжуються зміною частоти, регулярності ритму та/або джерела збудження серця, а також порушення зв'язку чи послідовності між активацією скорочень передсердь і шлуночків [1].

Порушення ритму серця (ПРС) часто зустрічається в анте- і неонатальному періодах. Так само як і у дітей інших вікових груп, аритмії у новонароджених дітей можуть носити спадковий, вроджений і набутий характер.

ПРС та провідності потребують поглибленого вивчення у новонароджених дітей, оскільки часто протікають без клінічних симптомів. Аритмії у новонароджених виникають, як правило, в перші три дні життя і відображають як кардіальні, так і екстракардіальні патологічні процеси, деякі з них - транзиторні і доброякісні, у той час як інші можуть спричинити серцеву недостатність у немовлят і навіть призвести до розвитку кардіогенного шоку і смерті [3].

Аритмії у новонароджених, на відміну від дорослих, мають велику частоту і залежність від екстракардіальних чинників і, все ж таки, у більшості випадків носять транзиторний характер. Це трапляється внаслідок стану фізіологічної напруги або неблагополуччя вітальних функцій, але можуть набувати і самостійний характер та визначається анатомо-фізіологічними особливостями (АФО) провідної системи серця у плодів і новонароджених. Серед АФО найчастіше має значення наявність більшої кількості Р-клітин в синусовому вузлі і відносно малої кількості проміжних клітин і колагену, які обмежують міжклітинний контакт, поступову міграцію атріовентрикуляр-

ного вузла з повільною резорбцією окремих його елементів, подальше формування ніжок пучка Гіса і внутрішньошлуночкових провідних шляхів після народження дитини.

Не менш важливими факторами ризику розвитку аритмій у новонароджених є елементи електричної нестабільності у вигляді вогнищ «резорбтивної дегенерації» ембріональної провідної системи, аберантні провідні шляхи, подовження інтервалу QT, вегетативний дисбаланс - гіперсимпатикотонія на фоні функціональної незрілості вагуса. Ці фактори обумовлені транзиторними віковими змінами, пов'язаними з активним диференціюванням і зростанням структур серця, дисхронію дозрівання правих і лівих зірчастих гангліїв симпатичної системи, дисбалансом між симпатичною і парасимпатичною іннервацією [1,2,3].

У практичній роботі лікаря виділяють кілька груп причин, що призводять до ПРС у новонародженої дитини. У першу чергу - це органічні вроджені аномалії анатомії серця, запальні та дегенеративні захворювання міокарда, пухлини серця. З ВВС порушення серцевого ритму найбільш часто супроводжують загальний відкритий атріовентрикулярний канал, кориговану транспозицію магістральних артерій, аномалію Ебштейна, дефект міжпередсердної перетинки. Сюди також відносяться метаболічні порушення гомеостазу (розлади водно-електролітного балансу (гіпо- або гіперкальціємія, - магнемія; гіпо- або гіпертермія; гіпертиреозні стани; вплив лікарських препаратів (антиаритмічні засоби, антидепресанти). Важливу роль в генезі аритмій відіграють аутоімунні захворювання сполучної тканини, цукро-

вий діабет, захворювання щитоподібної залози у вагітної. Питома вага серед факторів розвитку аритмій належить захворюванням центральної та вегетативної нервової системи, які розвинулись внаслідок внутрішньоутробної гіпоксії, пологової травми, асфіксії новонародженого. 2/3 дітей із порушеннями серцевого ритму не мають важкої органічної патології з боку серця, що свідчить про поліетіологічність цієї патології [2, 3].

Класифікація порушень ритму та провідності серця затверджена на VI Національному конгресі Кардіологів України (2000 рік) та відображена в Наказі МОЗ України № 54 від 08.04.2002 р. «Про затвердження класифікації захворювань органів системи кровообігу»:

I. Порушення утворення імпульсу

- синусова тахікардія (більше 90 ударів за хв.)
- синусова брадикардія (менше 60 ударів за хв.)

- синусова аритмія

- зупинка (відмова) синусового вузла

- передсердні
- повільні, прискорені

- вислизуючі комплекси та ритми:

- з АВ з'єднання, шлуночкові

- АВ дисоціації

- міграція надшлуночкового водія ритму

- Екстрасистолія

- передсердна
- атріовентрикулярна
- шлуночкова

- поодинокі (до 30 за годину)

- часті (30 та більше за годину)

- алоритмія (бі-, три-, квадригеменія)

- поліморфна

- алоритмія

- парна

- рання (R на T)

- тахікардії:

- надшлуночкові: *реципрокні *хронічні
*вогнищеві *пароксизмальні

- сино-передсердна

- передсердна

- передсердно-шлуночкова

- вузлова (звичайного типу, незвичайного типу)

- з додатковими шляхами проведення

- (ортодромна, антидромна)

- шлуночкові:

- нестійка *мономорфна

- стійка *поліморфна

- постійно-зворотня

- фібриляція і тріпотіння передсердь

- пароксизмальна, персистуюча, постійна

- брадісistolічна, тахісistolічна

- фібриляція і тріпотіння шлуночків

II. Порушення проведення імпульсу

- синоаурикулярні блокади;

- атріовентрикулярні блокади:

- I ст.

- II ст. (I та II типу)

- III ст.

- внутрішньошлуночкові блокади:

Однопучкові:

- блокада правої ніжки пучка Гіса;

- блокада передньоверхнього розгалуження лівої ніжки пучка Гіса;

- блокада задньонижнього розгалуження лівої

ніжки пучка Гіса.

Двопучкові:

- блокада лівої ніжки пучка Гіса;

- блокада правої ніжки пучка Гіса та передньоверхнього розгалуження лівої ніжки пучка Гіса

- блокада правої ніжки пучка Гіса та задньонижнього розгалуження лівої ніжки пучка Гіса.

- блокада задньонижнього розгалуження лівої ніжки пучка Гіса.

Трипучкові

III. Комбіновані порушення утворення і проведення імпульсу

- парасистолія (передсердна, з АВ з'єднання, шлуночкова).

IV. Захворювання, синдроми і феномени

- ідіопатичні форми аритмій;

- синдроми та ЕКГ- феномени перезбудження шлуночків

- синдром ранньої реполяризації шлуночків;

- синдром подовженого інтервалу QT;

- синдром слабкості синусового вузла;

- синдром Морганьї-Адамса-Стокса;

- аритмогенна дисплазія правого шлуночка;

- синдром Бругада;

- синдром Фредеріка;

- раптова серцева смерть (аритмічна) [4].

Лікар неонатолог або дитячий кардіоревматолог має виключити цілу низку захворювань новонародженого і матері. Важко переоцінити анамнез перебігу вагітності й особливо – дані пренатальної УЗД. Повноцінне обстеження новонароджених з аритмією, окрім клініко-анамнестичного дослідження, має включати інструментальні методи діагностики (ЕКГ спокою, доплер-ехокардіографію, за наявності показань – ХМ ЕКГ, через стравохідне електрофізіологічне дослідження), а також низку лабораторних (клінічних, біохімічних, імунологічних, бактеріологічних) аналізів [5].

У неонатальному періоді в 1 випадку на 250-1000 дітей діагностується надшлуночкова (суправентрикулярна) тахікардія (СВТ), яка є однією із прогностично важливих аритмій. Понад 40% немовлят з СВТ не мають спонтанних рецидивів у перший рік життя [1,3].

Пароксизмальною тахікардією називається патологічно прискорена серцева діяльність, яка раптово починається і раптово припиняється. Суттєво нападу є екстрасистоли, наступаючі тривалими серіями або активний гетеротопний ритм великої частоти, що виникає в результаті підвищеної збудливості нижчих центрів. Тривалість нападів пароксизмальної тахікардії може бути від декількох хвилин до декількох днів. Якщо ектопічний осередок збудження знаходиться в межах передсердь або атріовентрикулярного вузла, то таку тахікардію називають надшлуночковою або суправентрикулярною. У разі локалізації вогнища високого ектопічного ритму в області ніжок пучка Гіса або міокарда шлуночків, тахікардія носить назву шлуночкової. Такий поділ має важливе значення для визначення тактики лікування та прогнозу захворювання [6].

Суправентрикулярна тахікардія реєструється у новонароджених з вродженими вадами серця, кардіоміопатіями, вродженими кардитами і при анатомічно нормальному серці. Однак пусковим механізмом формування дизритмій у немовлят без

грубих аномалій розвитку серця найбільш часто є хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плода, асфіксія плоду і новонародженого, яка веде до порушення нейровегетативної регуляції діяльності серця. Кардіальні фактори роблять порушення серцевого ритму більш стійкими і торпідними до проведеної терапії. Респіраторно-синцитіальна вірусна інфекція також може бути причиною розвитку різних аритмій у новонароджених дітей, у тому числі і СВТ.

Клінічні симптоми пароксизмальної тахікардії у новонароджених важко оцінити. Підозра на тахікардію виникає в першу чергу при незвично великій ЧСС, що виникає при нормальній температурі тіла і з'являється без будь-якої видимої причини. Частіше напад пароксизмальної тахікардії починається раптово.

У дитини з'являється дратівливість, раптова блідість шкіри і занепокоєння, неадекватне загальному стану дитини. Шкірні покриви сіріють, потім прогресує ціаноз, набухають вени голови, відзначається здуття живота, іноді бувають тонічні судоми. Дитина погано смочає, з'являється блювота. Свідомість і погляд новонародженого ясні.

У частини дітей напади тахікардії супроводжуються непритомністю, порушеннями гемодинаміки, наростаючою серцевою недостатністю. Серед СВТ є ряд тахікардій і клінічних ситуацій, з якими пов'язаний ризик раптової серцевої смерті. Пік першої маніфестації тахікардії припадає на вік до 1 року, другий та третій піки — на вік 5–8 та 10–13 років [5, 6].

При аускультатії серця визначається виражена тахікардія, тони серця погано диференціюються один від одного, пальпується частий пульс. ЧСС 200–320 за хвилину. Артеріальний тиск знижений. Незважаючи на високу ЧСС, тони серця чисті, шийні вени наповнені, венозний тиск крові високий. Печінка часто збільшена.

Тривалий напад пароксизмальної тахікардії призводить до гострої серцевої недостатності, приєднується набряклість обличчя, петехіальний висип, різка млявість, задишка. Найбільш тяжким наслідком тривалого нападу тахікардії є розлад свідомості, що настає в результаті гіпоксії головного мозку. Напад починається раптово і так само раптово закінчується відновленням нормального ритму.

При рентгенологічному дослідженні при короткому нападі не спостерігається відхилень з боку величини і форми серцевої тіні. Після тривалого нападу втомлене серце часто розширюється.

На ЕКГ при надшлуночкової формі пароксизмальної тахікардії реєструються ектопічні зубці Р, у яких змінена форма, амплітуда і напрямок або те й інше разом. Шлуночковий комплекс QRS нормальний, не деформований. В кінці нападу реєструється подовжена компенсаторна пауза. Інтервал PQ або укорочений, або подовжений, в залежності від стану АВ-провідності. Внаслідок дуже частого ритму зубець Р може нашаровуватися на зубець Т і іноді його важко розпізнається або зовсім неможливо знайти. Шлуночкова форма пароксизмальної тахікардії на ЕКГ виглядає як серія наступних один за одним шлуночкових екстрасистол. Комплекси QRS розширені, деформовані, зубці Т і сегмент ST спрямовані дискордантно по відношенню до головного зубця комплексу

QRS. Передсердя збуджуються під дією синусових імпульсів незалежно від шлуночків, в більш повільному темпі, тому зубці Р позитивні, але розпізнаються насилу внаслідок різко прискореного ритму і нашарування зубця Р на інші елементи ЕКГ. Майже постійні ішемічні зміни міокарда у вигляді деформації зубця Т зсуву сегмента ST від ізолінії [6, 7].

На сьогодні в Україні немає чітких рекомендацій щодо лікування СВТ у новонароджених. Існуючий „Протокол діагностики та лікування порушень серцевого ритму у дітей„ (Наказ МОЗ України № 362 від 19.07.2005 року) не містить алгоритм ведення новонароджених з СВТ та дози препаратів як для купірування нападу, так і для терапії у стадії ремісії.

В неонатології при лікуванні тахікардії з правильним ритмом використовують вагусні проби (прикладання міхура з льодом до обличчя (до ділянки підборіддя, губ), натискання шпателем на корінь язика, санація катетером ротоглотки). За відсутністю ефекту призначають аденозин (АТФ) внутрішньовенно болісно, максимально швидко в дозі 0,05–0,1 мг/кг. Препарат починає діяти через 20 сек. Якщо ефекту немає, дозу АТФ збільшують на 0,05 мг/кг (до максимальної – 0,25 мг/кг) та вводять повторно з інтервалом 10–20 хвилин.

За результатами, які отримано після введення АТФ, можливо уточнити походження тахікардії:

- тахікардія припинилась – це рі-ентрі тахікардія за участю синусового або передсердно-шлуночкового вузлів;
- ЧСС зменшилась, але ритм по передсерддям не змінився – це тахікардія у межах передсердь;
- ЧСС не змінилась, зберігається тахікардія з широкими комплексами QRS – це шлуночкові тахікардії.

Якщо напад не припиняється, використовують антиаритмічні препарати: аміодарон (кордарон) 5–10 мг/кг внутрішньовенно в розчині глюкози. Необхідно пам'ятати про можливість розвитку ускладнень після введення АТФ (бронхоспазм, брадикардія, асистолія). Якщо безпосередньо після введення АТФ у дитини виникає гостра серцева недостатність, призначають швидку дігіталізацію.

Дигоксин є препаратом вибору при лікуванні фетальної надшлуночкової тахікардії, його призначають за наявності гемодинамічних розладів з 33–34 тижня гестації.

При неефективності консервативної терапії у хворих з надшлуночковими тахікардіями в тих випадках, коли тахікардія безперервно рецидивує, розвинулись порушення кровообігу проводять хірургічне лікування за допомогою радіочастотної абляції. Таке відбувається за наявності у хворого декількох додаткових шляхів проведення імпульсу, або поєднання нападів СВТ та вроджених вад серця, які потребують хірургічної корекції [8,9,10].

Європейські рекомендації лікування СВТ у дітей і новонароджених представлені в таблицях 1,2,3 [11].

Наводимо клінічний випадок, що показує актуальність і складність проблеми СВТ, та має важливе теоретичне й практичне значення в плані діагностики та подальшої тактики лікаря-неонатолога у пацієнта із пароксизмальною суправентрикулярною тахікардією.

Хлопчик Ш. народився 06.09.2016 о 2200, з вагою – 3250 г, ростом – 50 см, окружністю голови – 32 см, окружністю грудної клітки – 30 см. Оцінка за шкалою Апгар – 5/6/7 балів. Від XII вагітності, VI пологів, передчасних в 36 тиж., патологічних, в головному передлежанні. Багатоводдя, хронічна плацентарна дисфункція в стадії субкомпенсації, коротка пуповина. Тривалість I періоду пологів – 5 год., II періоду – 20 хв., безводний проміжок – 3 год.

Пренатальне ультразвукове дослідження вагітної в терміні гестації 31 тиж. діагностувало в плода ВВС: Порушення ритму серця: суправентрикулярна пароксизмальна тахікардія з ознаками серцевої недостатності. Рестриктивне овальне вікно.

При ехокардіографічному дослідженні розташування серця типове (зліва). Відкрите овальне вікно: 2,2 мм., скид право-лівий.

КДР ЛПШ:	13.4 мм.	Z=0.82 SD	КДР ППШ: 13.2 мм.	Z=0.36 SD
МК:	11.3 мм.	Z=1.35 SD	ТК: 11.2 мм.	Z=0.64 SD
Клапан аорти:	7 мм.	Z=2.54 SD	Клапан ЛА: 7.1 мм.	Z=1.07 SD
Висхідна аорта:	6.3 мм.	Z=0.7 SD	Стовбур ЛА: 7.1 мм.	Z=0.36 SD
Хід великих артерій: перехресний			Артеріальна протока 4.6 мм	Z=0.52 SD
Сегм «А» дуги аорти: 3.6 мм	Z=0.61 SD	«А»/ PDA: 0.78		Z=1.62 SD

Даних за коарктацію аорти немає. ЧСС 280 в хв.

Шлунок розташований зліва. Легеневі вени впадають в ліве передсердя, порожнисті вени – в праве передсердя. Аневризматичне випинання міжпередсердної перегородки. Міжпередсердна перегородка потовщена. Рестриктивне овальне вікно. Обидва шлуночки доходять до верхівки серця. Скоротливість міокарду лівого шлуночка та правого шлуночка знижена. Міжшлуночкова перегородка інтактна. Дуга аорти лівостороння. Затримки кровотоку в сегменті «А» немає. Порушення ритму серця плода: суправентрикулярна пароксизмальна тахікардія. В порожнині перикарду помірна кількість вільної рідини: по задній стінці правого шлуночка – 4,5 мм, зі сторони лівого шлуночка – 4,5 мм. В лівій та правій плевральній порожнині невелика кількість вільної рідини – по 2,5 мм. В черевній порожнині значна кількість вільної рідини.

З моменту народження дитина знаходилась у відділенні інтенсивної терапії новонароджених КЗ КОР «Київський обласний центр охорони здоров'я матері і дитини» з діагнозом: ВВС. Порушення ритму серця: суправентрикулярна пароксизмальна тахікардія. Відкрите овальне вікно. Відкрита артеріальна протока. Легенева гіпертензія новонароджених. Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС. Синдром пригнічення. Недоношеність 36 тиж. Водянка яєчок.

Дихання - самостійне ослаблене, через 2 доби - подача O₂ – носові канюлі. Гемодинаміка стабільна. Тони серця ритмічні, приглушені, систолічний шум в V точці. Живіт м'який, окружність – 35 см. Печінка на 3 см нижче краю правої реберної дуги.

Дані лабораторно-інструментальних методів обстеження:

Оглядова рентгенограма органів грудної та черевної порожнини (07.09.16): серце збільшене в розмірах, серцева тінь зміщена вліво. Рівень рідини з газом в лівому підребер'ї (рис. 1). Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (ОЧП): асцит, водянка яєчок.

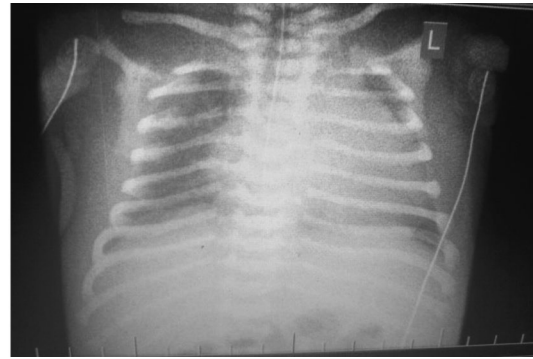


Рис 1. Оглядова рентгенограма органів грудної порожнини дитини на 1-у добу життя

Консультація генетика (07.09.16): клінічних даних на користь аномалій хромосомної конституції не виявлено. Рекомендовано: обстеження на TORCH-інфекції, контроль УЗД ОЧП, нирок, УЗД серця і судин.

Ехокардіографічне обстеження (08.09.16): відкрита артеріальна протока (d=1,5 мм). Відкрите овальне вікно (d=2мм). Легенева гіпертензія новонароджених. Рекомендовано: при виникненні пароксизма суправентрикулярної тахікардії повторна консультація аритмолога з приводу призначення антиаритмічної терапії. 1 % АТФ (0,1 мг/кг – 0,2 мг/кг). Спостереження кардіолога за місцем проживання; санація хронічних вогнищ інфекції, профілактика інфекційного ендокардиту, консультація аритмолога.

Під час перебування у ВІТН дитині проводилась інфузійна, антигеморагічна, антибактеріальна, протигрибкова терапія.

08.09.16 (2 доба життя) о 2100 загальний стан дитини раптово погіршився до важкого, ЧСС - 290/хв, для купірування пароксизмів СВТ під контролем ЕКГ екстрено дитина була переведена в Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії (НПМЦДКК) (рис. 2, 3).



Рис 2. ЕКГ дитини на 2-у добу життя до нападу СВТ

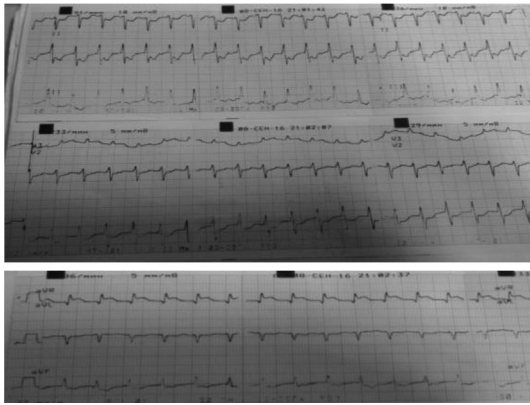


Рис 3. ЕКГ дитини на 2-у добу життя під час нападу СВТ

Об'єктивно: вага 3250 г, шкіра та видимі слизові чисті, Sat O₂ = 88%, аускультативно в легенях жорстке дихання, ЧД = 58/хв., тони серця приглушені, аритмічні, систолічний шум в II міжребер'ї

зліва від грудини; ЧСС = 238/хв. Печінка на 2 см нижче краю правої реберної дуги. Живіт при пальпації м'який, не болючий. Сечовипускання вільне.

Проведено медикаментозну кардіоверсію відновленням синусового ритму з ЧСС = 142/хв. (1% АТФ 0,1 мг/кг – 0,2 мг/кг). В подальшому порушень ритму не спостерігалось, дитина отримувала антиаритмічну терапію внутрішньовенно, далі - перорально.

У віці 8 днів з вагою 2960 г дитина переведена для подальшого спостереження та лікування у відділення інтенсивної терапії та ранньої реабілітації дітей з перинатальною патологією (ВІТРРДПП) клініки «ОХМАТДИТ» в тяжкому стані, обумовленим реалізацією неонатальної інфекції; ВВС: суправентрикулярна пароксизмальна тахікардія. Відкрита артеріальна протока. Відкрите овальне вікно. Легенева гіпертензія новонароджених. Морфо-функціональною незрілістю. Гестаційний вік 36 тижнів.

Таблиця 1

Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population. Europace Advance Access published July 12, 2013

Table 1 Recommendations for acute treatment of haemodynamically stable regular narrow QRS tachycardia in infants and children

Drug/intervention	Dosage (iv)	Class	Level
Vagal manoeuvres	Ice immersion, gastric tube insertion in infants, Valsalva, and head stand in older children	I	B
Transoesophageal atrial overdrive pacing ^a		I	B
Adenosine	Rapid bolus starting dosages: For infants: 0.15 mg/kg. For >1 year of age: 0.1 mg/kg Increasing dosage up to 0.3 mg/kg.	I	B
Verapamil ^{b,c}	0.1 mg/kg slowly over 2 min	I	B
Flecainide ^b	1.5–2 mg/kg over 5 min	IIa	B
Propafenone ^b	Loading: 2 mg/kg over 2 h Maintenance: 4–7 µg/kg/min	IIa	B
Amiodarone	Loading: 5–10 mg/kg over 60 min. Maintenance infusion: 5–15 µg/kg/min	IIb	B

iv, intravenously; Class, recommendation class; Level, level of evidence.

^aMost effective if AV reentrant tachycardias or atrial flutter.

^bMyocardial depressant effect.

^cContraindicated in infants <1 year of age.

Стан дитини залишається тяжким до 17-денного віку, потім з позитивною динамікою: зникла інтоксикація, став активніший, почав смоктати до 40 мл, добре набирати вагу.

29.09.2016 в 23 год 35 хв і 30.09 о 00 год. 15 хв. діагностовано повторні напади пароксизмальної тахікардії (ЧСС = 270/хв), які екстрено купувалися в НПМЦДКК.

За період перебування у ВІТРРДПП клініки «Охматдит» дитину консультували фахівці дитина обстежена та консультована спеціалістами:

Аритмолог (29.09.2016): враховуючи повторні пароксизми СВТ рекомендовано: дигоксин 20 мкг/кг/добу на 3 прийоми протягом 1 дня у подальшому провести контроль концентрації дигоксина в крові. При досягненні терапевтичної концентрації продовжити у підтримуючій дозі 5 мкг/кг/добу 1 раз на добу, під контр-

олем ЧСС. Рекомендовано: контроль концентрації К⁺ у крові.

Ехокардіографія (16.09.2016): скоротливість обох шлуночків добра. Відкрите овальне вікно - 2 мм. Відкриту артеріальну протоку не візуалізовано. В черевній порожнині - вільна рідина, збільшена печінка. В плевральних порожнинах, перикарді вільної рідини немає.

Невролог (16.09.2016): гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, синдром пригнічення. За даними ультразвукового дослідження ознаки перивентрикулярної ішемії.

УЗД ОЧП (16.09.2016): печінка збільшена, ПЗР правої долі 61 мм, структура однорідна, помірної ехогенності. Жовчний міхур скорочений. Селезінка помірно збільшена 56X20 мм, ехооднорідна, нирки без особливостей. В черевній порожнині візуалізується помірна кількість рідини.

Таблиця 2

Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population. *Europace Advance Access published July 12, 2013*

Table 2 Recommendations for acute treatment of wide QRS tachycardia in infants and children

Wide QRS tachycardia	Drug/intervention (dosages see Table 1).
Wide QRS tachycardia of unknown mechanism	Electrical cardioversion Lidocaine iv bolus starting at 1 mg/kg (up to 3 doses in 10 min interval); followed by infusion of 20–50 µg/kg/min Amiodarone iv loading: 5–10 mg/kg over 60 min, followed by maintenance infusion of 10 mg/kg/day (5–15 µg/kg/min). Procainamide iv Esmolol iv bolus 500 µg/kg Magnesium sulphate iv
Antidromic tachycardia, pre-excited AF	Electrical cardioversion Flecainide iv
SVT with bundle branch block	See table for acute treatment of SVT
Monomorphic ventricular tachycardia	Electrical cardioversion Propranolol iv Lidocaine iv Sotalol iv
Polymorphic ventricular tachycardia	Electrical cardioversion Propranolol iv Deep sedation or general anesthesia Potassium and magnesium iv.

iv, intravenously; Class, recommendation class; Level, level of evidence; AF, atrial fibrillation; SVT, supraventricular tachycardia.

УЗД ОЧП (19.09.2016): печінка без динаміки. ПЗР правої долі 61 мм, структура однорідна, помірної ехогенності. Жовчний міхур скорочений. Селезінка помірно збільшена S-7-26 мм, ехооднорідна, нирки без особливостей. Кількість вільної рідини в між петельному просторі зменшилась.

Проводилась антибактеріальна, метаболічна, сечогінна, антиаритмічна терапії, препарати кальцію, віт. Д, еубіотик.

Таким чином, означена в статті проблема порушень ритму серця у немовлят достатньо актуальна та важлива для практичної діяльності лікаря неонатолога. Діагностика аритмій серця у новонароджених потребує виключення цілої ланки перинатальних та вроджених захворювань. Серцеві порушення можуть нести невизначені клінічні симптоми, тобто бути як сприятливими, транзиторними, так і вкрай небезпечними.

Таблиця 3

Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population. *Europace Advance Access published July 12, 2013*

Table 3 Suggested doses and main side effects/precautions for commonly used oral prophylactic antiarrhythmic drugs for SVT and VT in infants and children

Drug	Total daily dosage per body weight divided in x doses	Main contraindications and precautions	Features prompting lower dose or discontinuation	AV nodal slowing
Digoxine			Bradycardia	Moderate
Propranolol	1–3 mg/kg in 3 × daily	Asthma bronchiale	Bradycardia	Moderate
Atenolol	0.3–1.3 mg/kg in 1 × daily	Asthma bronchiale	Bradycardia	Moderate
Verapamil	4–8 mg/kg in 3 × daily	Myocardial depressant effect	Bradycardia	Marked
Flecainide	2–7 mg/kg in 2 × daily	Contraindicated if creatinine clearance <50 mg/mL or reduced LVEF. Caution if conduction system disease.	QRS duration increase >25% above baseline	None
Propafenone	200–600 mg/m ² or 10–15 mg/kg in 3 × daily	Contraindicated if reduced LVEF. Caution if conduction system disease and renal impairment.	QRS duration increase >25% above baseline	Slight
Sotalol	2–8 mg/kg in 2 × daily	Contraindicated if significant LV hypertrophy, systolic HF, pre-existing QT prolongation, hypokalaemia, creatinine clearance <50 mg/mL and asthma bronchiale. Moderate renal dysfunction requires careful adaptation of dose	QT interval >500 ms	Similar to high-dose beta-blockers
Amiodarone	Loading: 10 mg/kg for 10 days. Maintenance: 5 mg/kg in 1 × daily	Caution when using concomitant therapy with QT-prolonging drugs, HF. Dose of vitamin K antagonists and of digitoxin/digoxin should be reduced.	QT interval >500 ms	Slight

LVEF, left ventricular ejection fraction; HF, heart failure.

Ведення дітей з аритміями серця вимагає мультидисциплінарного підходу, потребує особливої ретельності в інтерпретації отриманих даних та вміння клінічно оцінити стан дитини в цілому. Обов'язково вони повинні бути під спостереженням сумісно з лікарями аритмологами.

Нажаль, на сьогодні немає національних стандартів надання медичної допомоги новонародженим з порушенням ритму серця, що утруднює прийняття рішень щодо лікування та подальшої тактики ведення. Тому вихід - створення локальних протоколів на підставі доказових даних світових досліджень.

Література

1. Кардиология детского возраста /под ред. АД. Царегородцева. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 784 с.
2. Сафина АИ, Лутфуллина ИЯ, Гайнуллина ЭА. Нарушение ритма сердца, период новорожденности. Педиатрия. 2010;6:18-22.
3. Wren CC. Cardiac arrhythmias in the fetus and newborn. Semin Fetal Neonatal Med. – 2006 Jun;11(3):182-90.
4. Про затвердження класифікації захворювань органів системи кровообігу. Наказ МОЗ України від 14 лютого 2002 р. № 54 [Інтернет]; [цитовано 2017 Т рав 29]; Доступно: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ1631.html
5. Белоконь НА, Кубергер МБ. Болезни сердца и сосудов у детей. Руководство для врачей. В 2 т. Москва: Медицина; 1987. Т. 1. с. 136-97.
6. Sanatani S, Potts JE, Reed JH, Saul JP, Stephenson EA, Gibbs KA, et al. The study of antiarrhythmic medications in infancy (SAMIS): a multicenter, randomized controlled trial comparing the efficacy and safety of digoxin versus propranolol for prophylaxis of supraventricular tachycardia in infants. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012 Oct;5(5):984-91. doi: 10.1161/CIRCEP.112.972620
7. Кручина ТК, Егоров ДФ. Суправентрикулярные тахикардии у детей: клиника, диагностика, методы лечения. Санкт-Петербург: Человек; 2011. 356 с.
8. Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, Insolia R, Pedrazzini M, Ferrandi C, et al. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. Circulation. 2007 Jan 23;115(3):361-7.
9. Рооз Р, Генцель-Боровичени О, Прокиitte Г. Неонатология. Практические рекомендации. Москва: Медицинская литература; 2011. с. 310-9 (диагностика и лечение аритмий); с. 494-5 (реанимация); с. 527 (дигоксин).
10. Волосовець ОП, Сенаторова ГС, Гончарь МО, Бойченко АД. Диагностика та моніторинг вроджених вад серця у новонароджених: навч. посіб. Харків; 2013. 107 с.
11. Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G, Blomstrom-Lundqvist C, Deanfield J, Janousek J, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPCC- Arrhythmia Working Group joint consensus statement. Europace. 2013 Sep;15(9):1337-82. doi: 10.1093/europace/eut082.

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА У НОВОРОЖДЕННЫХ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СУПРАВЕНТРИКУЛЯНОЙ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ТАХИКАРДИИ У НОВОРОЖДЕННОГО

*О.В. Воробьева, Е.Е. Шунько, Ю.П. Сюрха*¹,
*Е.Н. Бакаева*², *С.Я. Старенькая*²,
Т.В. Голова, А.С. Капшук, Ю.О. Макарова

Национальная медицинская академия
последипломного образования
имени П.Л. Шупика
КЗ КОР «Киевский областной центр охраны
здоровья матери и ребенка»¹
Национальная детская специализированная
больница „ОХМАТДЕТ”²,
(г. Киев, Украина)

Резюме. Аритмии у плодов и новорожденных требуют углубленного изучения, поскольку часто могут варьировать от легких до угрожающих жизни состояний. Неонатальные аритмии являются довольно распространенным явлением: до 90% новорожденных и от 1% до 3% беременных. Они могут начинаться еще в пренатальном периоде и диагностироваться во время планового мониторинга или могут быть неспецифическими проявлениями многих патологических состояний.

CARDIAC ARRHYTHMIAS IN INFANTS. CLINICAL CASE OF THE PAROXYSMAL SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA IN NEWBORNS

*O.V. Vorobiova, Ie.Ie.Shunko, Yu.P. Siurkha*¹,
*O.M. Bakaieva*², *S.Ia. Starenka*²,
T.V. Holota, A.S. Kapshuk, Yu.O. Makarova

Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education
KZ KOR «Kyiv
Regional Center
of Maternal and Child Health»¹
National Children's
Specialized Hospital «OHMATDET»²,
(Kyiv, Ukraine)

Summary. Arrhythmias in fetuses and newborns require detailed study, as often results from mild to life-threatening conditions. Neonatal arrhythmias are quite common: in 90% of newborns and from 1% to 3% of pregnancies. They might start in the prenatal period and be diagnosed during routine monitoring or appear as non-specific manifestations of many pathological conditions. The paroxysmal supraventricular tachycardia (SVT) is diagnosed in 1 of 250-1000 children during neonatal period. A clinical

В 1 на 250-1000 дітей в неонатальному періоді діагностується наджелудочкова (суправентрикулярна) тахікардія (СВТ). В даній статті представлені короткий літературний огляд і клінічний випадок суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії у новонародженого, який привів до розвитку серцевої недостатності. Практикуючі лікарі повинні звертати увагу на розповсюджені порушення ритму і провідності, які можуть впливати на плід і новонароджених постнатально.

Ключевые слова: пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія; новонароджені.

case of the paroxysmal supraventricular tachycardia in newborn followed by heart failure development is shown in this article. Practicing physicians should be informed of the common arrhythmias and conduction disorders which might affect the fetus and newborns.

Keywords: paroxysmal supraventricular tachycardia; newborns.

Контактна інформація:

Шулько Єлизавета Євгенівна – доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Контактна адреса: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра неонатології, вул. Дорогожицька, 9; м. Київ, 04112, Україна

Контактний телефон:

+38(044) 236-09-61, 238-08-58;

e-mail: dr_shunko@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4883-2549>

Researcher ID (Web of Science):

https://www.researchgate.net/profile/Yelyzaveta_Shunko

Author ID (Scopus): <https://scholar.google.com.ua/citations?hl=ru&user=G53nHBMAAAAJ>

<https://scholar.google.com.ua/citations?hl=ru&user=G53nHBMAAAAJ>

Контактная информация:

Шулько Елизавета Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, заведующая кафедрой неонатологии Национальной медицинской академии имени П.Л. Шупика

Контактный адрес: Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л.Шупика, кафедра неонатологии, ул. Дорогожицкая, 9; Киев, 04112, Украина.

Контактный телефон:

(044) 236-09-61, 238-08-58.

e-mail: dr_shunko@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4883-2549>

Researcher ID (Web of Science):

https://www.researchgate.net/profile/Yelyzaveta_Shunko

Author ID (Scopus): <https://scholar.google.com.ua/citations?hl=ru&user=G53nHBMAAAAJ>

<https://scholar.google.com.ua/citations?hl=ru&user=G53nHBMAAAAJ>

Contact Information:

Shunko Elizabeth – MD, Professor, Honored Worker of Science of Ukraine, Head of the Department of Neonatology National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L.Shupik

Contact address: Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education Department of Neonatology, Dorogozhitska str., 9; Kyiv, 04112, Ukraine.

Phone: (044) 236-09-61, 238-08-58.

e-mail: dr_shunko@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4883-2549>

Researcher ID (Web of Science):

https://www.researchgate.net/profile/Yelyzaveta_Shunko

Author ID (Scopus): <https://scholar.google.com.ua/citations?hl=ru&user=G53nHBMAAAAJ>

<https://scholar.google.com.ua/citations?hl=ru&user=G53nHBMAAAAJ>

УДК: 616 - 006.487 - 053.31
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.2.24.2017.12

НЕЙРОБЛАСТОМА У НОВОНАРОДЖЕНОЇ ДИТИНИ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

О.О. Костюк¹, Л.В. Ніконова²,
О.В. Барановська³, А.О. Трохименко³

НМАПО імені П.Л.Шупика¹,
НДСЛ ОХМАТДИТ²,
Київський перинатальний центр³
(м. Київ, Україна)

Резюме. У статті наведено випадок рідкісного захворювання новонародженої дитини - нейробластоми, практичні аспекти діагностики, особливості перебігу, лікування і результат у даного пацієнта.

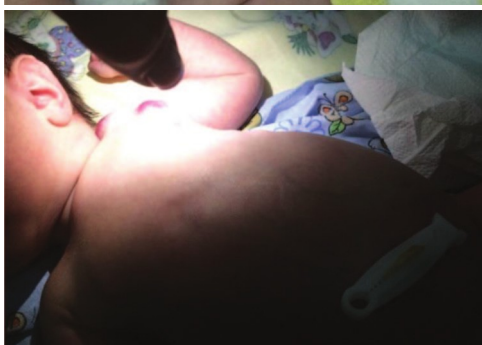
Ключові слова: новонароджений; нейробластома; новоутворення шкіри; кавернозний гемангіоматоз.

Дитина А. (дівчинка) народилася 15.03.2016 року від 4 вагітності, 3-х термінових пологів. Вага при народженні 3550 грамів, зріст 51 см. Оцінка за шкалою Апгар 8/8. Води світлі.

З анамнезу: мамі 40 років, 1 та 2 пологи нормальні (в 1996 та 2006 роках). Діти здорові. Медаборт у 1998 році. Перебіг даної вагітності: ГРВІ в 30 тижнів, в терміні гестації 28-29 тижнів, виявлено багатоводдя, в 37 тижнів на УЗД плоду виявлено пілектазію обох нирок, набряк статевих органів, розширення петель кишківника.

Об'єктивно: стан дитини після народження відносно задовільний. Крик голосний, рухова активність збережена, рефлекси викликаються, але швидко згасають. Прикладена до грудей, смочче мляво. На шкірі множинні утворення по типу вузлів синюшно-багряного кольору. Зовнішні статеві органи дуже набряклі, багряного кольору. Температура тіла в межах норми.

Обстеження: рентгенографія органів грудної клітини та черевної порожнини – без патології, на УЗД - вроджений гідронефроз, спленомегаля; статеві органи – підшкірний набряк, множинні новоутворення шкіри, НСГ – без патології. Загальний аналіз крові, коагулограма, глюкоза, сечовина, креатинин - в межах норм. СРБ - 9,4 -15,3 г/л.



Консультація медгенетика: множинний вроджений кавернозний гемангіоматоз.

Лікування в ПЦ: антибактеріальна терапія (ампісульбін з амікацином). На третю добу життя дитина переведена в НДСЛ ОХМАТДИТ. Діагноз: МВВР: гемангіоматоз, двобічний гідронефроз, лімфостаз нижньої половини тулуба.

В НДСЛ ОХМАТДИТ: стан дитини з негативною динамікою за рахунок наростання олігурії та збільшення набрякового синдрому. 22.03 (на 7 добу життя) дитина була прооперована - видалення метастазу на грудній клітині зліва. 27.03 у зв'язку з нефективністю самостійного дихання та патологічними показниками кислотно-лужного стану, дитина переведена на штучне дихання. Незважаючи на лікування, яке проводилося, олігурія прогресувала аж до анурії і спотерялося наростання набрякового синдрому, у зв'язку з чим дитині проведена пункція нирок з встановленням внутрішньомискових дренажів. В динаміці наростали явища поліорганної та дихальної недостатності. Не зважаючи на лікування та реанімаційні заходи, смерть дитини наступила 13.04.2016. Дитина прожила 29 днів.

Клінічний діагноз. Основний: нейробластома з основною локалізацією в черевній порожнині. Стадія VI S II клін. група.

Ускладнення: компартмент-синдром: зменшення об'єму черевної порожнини, рестриктивна грудна клітка. Синдром поліорганної недостатності: дихальні розлади важкого ступеню, серцево-судинна недостатність II ст.; синдром ендогенної інтоксикації, набряковий синдром; гостре ураження нирок: олігоанурія; часткова кишкова непрохідність, панцитопенія, печінкова недостатність.

Супутній: перинатальне ураження ЦНС, синдром пригнічення.

Обстеження. УЗД (органів черевної порожнини та тимусу); нейросонографія; Ехо КГ; Рентгенографія та КТ.

Загальний аналіз крові в динаміці: збільшення лейкоцитів при поступленні (48-32 тис), в динаміці до відносної лейкопенії, тромбоцитопенія, прогресуюча анемія.

Біохімічний аналіз крові: гіпопротеїнемія, гіперглікемія. СРБ - від 108 мг/л до до 123 мг/л. Бакпосів: кров стерильна.

Морфологія препарату (післяопераційна): злоякісна пухлина з елементами параангіоми та не-

йробластоми. Не виключено присутність незрілої пухлини дизембріонального генезу. ІХГ аналіз: фенотип характерний для нейробластоми з ураженням лімфатичного вузла.

Проведене лікування: ШВЛ; антибактеріальна терапія (ампісульбін, амікацин, зівокс, коломіцин, меронем, цифран у вікових дозах), флюконазол; гемостатична та замісна терапія; хіміотерапія (циклофосфан, вінкрістин, доксорубіцин) за схемами.

Батьки від проведення патанатомічного розтину дитини відмовилися.

Літературна довідка.

Визначення.

Нейробластома – ембріональна злоякісна пухлина, яка походить з симпатогоніїв (незрілих клітин-попередників симпатичної нервової системи), сама часта екстракраніальна солідна пухлина у дітей. Так як вона є ембріональною пухлиною, нейробластома в основному зустрічається в ранньому дитячому віці. Приблизно 40% випадків захворювань припадає на перший рік життя, з віком кількість випадків зменшується. До 90% хворих молодші 6 років. Нейробластома може виникати в будь-якій анатомічній ділянці, де розташована симпатична нервова система: наднирники, шийний, грудний і черевний симпатичний відділи, параганглії. Біля половини випадків захворювання на момент постановки діагнозу мають ознаки метастазування. Найбільш часто метастази зустрічаються в регіонарних і віддалених лімфатичних вузлах, кістковому мозку, кістках, печінці і шкірі, рідше – в ЦНС, вкрай рідко – в легенях.

За статистикою, нейробластома щорічно вражає дітей у співвідношенні 7:1000000 до п'ятнадцятирічного віку. Перша клінічна симптоматика хвороби не характеризується своєю специфічністю, а розглядається як різного виду педіатричні захворювання.

Причини

В даний час точні причини утворення нейробластоми не з'ясовані. Практично у 80% пацієнтів захворювання розвивається спонтанно і тільки 20% можна віднести до спадкової схильності, що передається аутомно-домінантним типом. В останньому варіанті відзначається порівняно молодий вік хворих з первинними, множинними проявами пухлини. Припускають, що нейробластома розвивається в результаті недозрівання ембріональних нейробластів, які не в змозі перейти в нервові клітини або клітини наднирників. Але при цьому вони продовжують процеси поділу і розмноження. Таким чином, іноді нейробласти не встигають до кінця дозріти на момент народження і в підсумку перероджуються в злоякісні клітини нейробластоми. У деяких випадках нейробласти продовжують розмножуватися і утворювати пухлину, а потім метастазують в інші тканини та органи.

Ще однією причиною виникнення злоякісного захворювання є мутація в клітинній структурі ДНК, яка може бути успадкована від батьків і, таким чином, підвищувати ризик розвитку патології. Деякі дослідники припускають, що сімейні нейробластоми виникають в результаті успадкування мутагенів, які повинні пригнічувати ракові зростання. Але більшість нейробластом не є наслідком мутацій ДНК, а придбані в ранній

половині життя. Такі мутації, можливо, є у батьківських клітинах, які потрапляють у дитячий організм. Також майже у 30% пацієнтів у клітинах даного захворювання виявляється ампліфікація і експресія онкогена, а це говорить про несприятливий прогноз нейробластоми.

Крім цього, існують припущення про те, що відбувається спадкування одного виду мутації, а інша мутація розвивається в соматичній клітині. У другому варіанті: дві мутації спостерігаються тільки в соматичній клітині.

Симптоми

Первинна симптоматика нейробластоми не характеризується своєю специфікою прояву, а імітує різні інші захворювання. Це можна пояснити можливим ураженням відразу декількох тканин і органів, а також порушеннями метаболічного характеру, які викликані розвитком пухлинного процесу.

В першу чергу клінічні симптоми нейробластоми залежать від локалізації пухлинного новоутворення, наявних метастазів і кількості вазоактивних продуктів, які продукуються тканиною пухлини.

Нейробластома, яка зростає та інфільтрує, розташовуючись в області грудної клітки, очеревини, ший і тазу, може проростати, стискати сусідні структури і викликати характерний комплекс симптомів.

Якщо нейробластома розташовується в області ший і голови, то при пальпації вдається виявити пухлинні вузли і синдром Горнера. Проникаючи в грудну клітку, відзначаються ознаки порушеного дихання, здавлювання вен і дисфагії. З локалізацією в брюшинному просторі, пальпують наявні пухлинні вогнища. При ураженні органів тазу, виявляються порушення актів сечовипускання і дефекації.

Нейрообластома, що проростає в межвертебральні отвори і стискає спинний мозок, викликає характерні симптоми, такі як млявий параліч обох кінцівок, утруднене сечовипускання при напруженому сечовому міхурі.

Нейробластома також проявляється основними клінічними симптомами у вигляді пухлини в області черевного простору, набряку, зниження ваги, анемії і болю в кістках у результаті метастазів, а також гарячкового стану.

В основному пацієнти з нейробластомою в 35% випадків скаржаться на біль і стрибки температури тіла у 30%, а на втрату ваги - в 20% випадків.

При поширенні аномалії в задне середостіння у хворих відзначається кашель постійного характеру, розлади дихання, дисфагія, а в подальшому виявляються зміни грудної клітини. Під час поразок нейробластомою кісткового мозку розвивається геморагічний синдром анемія, при проникненні в ретроульбарне простір, діагностують синдром «окулярів» і екзофтальм.

Для заочеревинної нейробластоми характерно вrostання пухлини в спинномозковий канал, яка нагадує горбисту і кам'яну консистенцію з неможливим її зміщенням. Коли патологічний новоутворення поширюється з порожнини грудного відділу в заочеревинний, то воно приймає вигляд гантелі. Якщо нейробластома дає метастази в шкіру, то з'являються синюшно-багряні вузли, які

відрізняються щільним вмістом.

Клінічна картина, зумовлена метастазами, відрізняється своїм різноманіттям. Наприклад, першою ознакою поширення нейробластоми у новонароджених є стрімке збільшення в розмірах печінки, яке може супроводжуватися шкірними утвореннями у вигляді блакитного відтінку і змінами в кістковому мозку. У старших пацієнтів дитячого віку з'являються больові напади в кістках і збільшуються лімфовузли. Також захворювання може протікати з характерними ознаками лейкемії. У таких хворих розвиваються шкірні та слизові крововиливи, анемія.

Порушення метаболічного характеру, які провокуються пухлинним ростом, призводять до розвитку симптомів корпоративного властивості. Це проявляється у вигляді нападів пітливості, водянистого стільця, гіпертензії і блідості шкіри.

Нейробластоми у дітей

Нейробластоми у дітей розвивається з незрілих клітин-мутантів симпатичної нервової системи, яка є частиною вегетативної нервової системи. А вона, в свою чергу, контролює функції соматичних органів, які недоступні самостійному контролю, наприклад, сечового міхура, кишечника, кровообігу і серця.

Нейробластоми у дітей може утворюватися в будь-яких органах, які мають нервові закінчення симпатичної нервової системи. Як правило, вони локалізуються в мозковій речовині надниркових залоз та вздовж хребта, де є нервові сплетення, тобто в симпатичному стовбурі. А якщо нейробластома з'явилася в цьому відділі, то вона може поширитися в будь-які органи черевного простору (близько 70%), грудей, тазу і шиї.

У дітей і підлітків нейробластом діагностують у 8% випадків від усієї злоякісної патології. Наприклад, у Німеччині щорічно реєструється майже 140 випадків цього захворювання серед дітей до чотирнадцяти років, тобто 1:100000.

Так як нейробластоми відносяться до пухлин ембріонального початку, частота захворюваності відзначається вище у дітей раннього віку. В основному (90%) - це пацієнти до шестирічного віку. Близько 40% - це новонароджені. Крім того, захворювання частіше діагностується серед хлопчиків.

Нейробластоми у дітей розвивається внаслідок мутацій в ембріональних клітинах, які починають відбуватися ще до появи дитини. У цьому разі міняються хромосоми і порушуються регулювання функції генів. Але наявні на сьогоднішній день дослідження, підтверджують непричетність нейробластоми до спадкового фактору. Хоча у 1% дітей сімейна спадковість все ж присутня при наявності в сім'ях випадків даного захворювання.

Також є дані про вплив зовнішнього середовища (прийом лікарських препаратів, зловживання алкоголем і курінням, різні шкідливі канцерогени) можуть стати причиною розвитку нейробластоми у дітей.

Патологічне новоутворення деякий час може себе ніяк не проявляти. У багатьох дітей, при наявній нейробластомі, перебіг хвороби проходить безсимптомно. Пухлина може бути виявлена у дитини при плановому або випадковому огляді педіатром, а також під час проведення рентгенографії або УЗД.

Вся симптоматика дитячої нейробластоми може складатися з різноманітних симптомів і залежати від її локалізації та метастазів. Перше місце серед них займає сама пухлина, яку вдається пропальпувати. У більшості дітей відзначається роздування живота і припухлість в області шиї.

Нейробластома при локалізації в черевному просторі і наднирниках, порушує роботу сечовивідних шляхів дитини та сечового міхура. Такий симптом, як утруднене дихання, з'являється у дітей при розташуванні пухлини в відділах грудної клітки і здавленні нею легені. А ось часткова паралізація спостерігається при проростанні нейробластоми у спинний канал хребта.

Частими симптомами у дітей вважаються часті проноси і гіпертензія, які утворюються через гормонів, що викидаються пухлинними клітинами. При локалізації пухлини в шийному відділі з'являється синдром Горнера з характерним западанням очного яблука, одностороннім звуженням зіниці і опусканням повік. Серед очних симптомів виділяють екхимоз повік.

Нейробластома у новонароджених зростає досить швидко і поширюється через лімфу та кров. В основному вона проникає і вражає печінку, кістки, шкіру, кістковий мозок і лімфовузли, розташовані віддалено від ділянок первинного ураження (четверта стадія захворювання). Крім того, у немовлят нейробластома може спонтанно зникати, тобто вона запрограмована на клітинну смерть. Ця стадія у дітей називається четвертою групою S. У таких маленьких хворих нейробластом діагностують при значних метастазах і збільшеній печінки. Спочатку ці метастази стрімко зростають, потім здавлюють легкі та органи черевному просторі, а потім виростають до смертельно великих розмірів. Після чого вони без видимих причин самі поволі зникають, або після застосування низьких доз поліхіміотерапії. Така регресія нейробластоми спонтанного характеру може спостерігатися і у дітей на першій і третій стадіях патології.

При підозрі на злоякісне захворювання, педіатр після візуального огляду пацієнта і його сімейного анамнезу, призначає різні види лабораторних і інструментальних методів обстеження. Це необхідно для виключення або підтвердження діагнозу, з'ясування певної форми нейробластоми і її поширення в організмі. Тільки після цього лікар зможе вибрати тактику терапевтичного лікування і прогнозувати його результат.

Основними методами терапії пацієнтів з нейробластомою є хірургічна операція і поліхіміотерапія. Якщо після такого комбінованого підходу до видалення пухлини залишаються активні ракові клітини, то проводять променево опромінювання ураженої ділянки. Додатковими методами терапії можуть бути такі, як радіоактивна терапія йодом, високодозова поліхіміотерапія, а потім пересадка стовбурових клітин (мега-терапія).

Іноді у деяких дітей за процесом перебігу нейробластоми просто спостерігають, чекаючи її спонтанного зникнення. В даному випадку регулярно проводять мікроскопічні та молекулярно-генетичні дослідження нейробластомної тканини.

Основна мета лікування дитини полягає не тільки у видаленні пухлини, але і в максимально-

му зниженні ризиків ускладнень і наслідків після проведеної терапії.

Таким чином, після досліджуваних зразків пухлинного матеріалу усіх дітей, поділяють на три різні групи лікування. До першої групи відносяться діти під наглядом, у другу - входять діти середнього ризику, а третю складають пацієнти з високим ризиком.

Черевна нейробластома

В ділянці заочеревинного простору локалізуються органи, системи і судини. До них відносяться нирки з наднирковими залозами, сечоводи, підшлункова залоза, частина дванадцятиперстної та здухвинної кишки, частина черевної аорти та порожнистої вени, грудний проток, стовбури, лімфатичні вузли і судини. Тому при ураженні злоякісною пухлиною цих органів, черевна нейробластома вважається високозлоякісною патологією, яка в основному характерна для маленьких дітей. Ця форма захворювання у 50% зустрічається серед дітей дворічного віку і пояснюється своїм походженням з клітин зародку.

У деяких випадках заочеревинну нейробластому діагностують на УЗД ще внутрішньоутробно. Переважно, пухлина починає розвиватися в наднирковій залозі. Однак первинна аномалія може локалізуватися в будь-якій частині, паралельно хребту, а потім метастазувати в довколишні або віддалені зони.

Черевна нейробластома здатна до швидкого прогресування, метастазування і поступового зникнення. Останнє явище спостерігається тільки

в самому ранньому віці. Іноді клітини заочеревинної нейробластоми прицільно дозрівають, і злоякісне новоутворення переростає в гангліоневрому.

Клінічна картина заочеревинної нейробластоми, в першу чергу, характеризується значно збільшеним животом, через що з'являються болі і певний дискомфорт у цій області. Під час пальпації у хворих виявляють пухлину щільної консистенції, яка практично не зміщується.

Після того як черевна нейробластома дає метастази в лімфатичні вузли, кістковий мозок і кістки, з'являються болі і кульгавість. А при ураженні кісткового мозку хворі стають блідими, слабкими, у них спостерігається часта кровоточивість і знижений імунітет. При проникненні пухлини в печінку, відбувається її збільшення; при ураженні шкіри - червоні і сині плями.

Прогноз

Прогнозування заочеревинної нейробластоми, як правило, залежить від локалізації пухлини, стадії, віку пацієнта, генетичної структури ракових клітин і місця первинного розвитку пухлини.

При першій і другій стадіях нейробластоми більшість пацієнтів мають сприятливий прогноз. Але, в основному, це злоякісне новоутворення діагностують занадто пізно, вже на третій або четвертій стадіях хвороби. А це негативно позначається і на лікуванні, і на прогнозі. Близько 60% мають шанси на одужання з третьою стадією, а от четверта - дає лише 20% на п'ятирічне виживання після лікування. Серед новонароджених дітей при четвертій S стадії виживання складає 75%.

Література

1. Hero B, Berthold F. Neuroblastom Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. AWMF online [Internet]. 2011 [cited 2017 May 26]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-008l_S1_Neuroblastom_2011-abgelaufen.pdf
2. Finkeldei G, Hero B, Schuster U. Informationen für Eltern – Neuroblastom [Internet]. Baden-Baden: Kinderkrebs-Neuroblastom-Forschung e.V.; 2011 [cited 2017 May 26]. Available from: <http://www.neuroblastoma.de/fileadmin/PDF/Neuroblastom.pdf>
3. Kaatsch P, Spix C. Registry - Annual Report 2008 (Jahresbericht 2008 des Deutschen Kinderkrebsregisters). Technischer Bericht, Universität Mainz [Internet]. 2008 [cited 2017 May 26]. Available from: <http://www.kinderkrebsregister.de/extern/veroeffentlichungen/jahresberichte/jb2008/index.html>
4. Hero B, Simon T, Spitz R, Ernestus K, Gnekow AK, Scheel-Walter HG, et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 20;26(9):1504-10. doi: 10.1200/JCO.2007.12.3349.
5. Ladenstein R, Berthold F, Ambros I, Ambros P. Neuroblastome. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeier R, Ritter J, hrsg. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Springer; 2006.
6. Claviez A, Lakomek M, Ritter J, Suttrop M, Kremens B, Dickerhoff R, et al. Low occurrence of familial neuroblastomas and ganglioneuromas in five consecutive GPOH neuroblastoma treatment studies. *Eur J Cancer*. 2004 Dec;40(18):2760-5. doi: 10.1016/j.ejca.2004.08.007.
7. Humpl T. Neuroblastome. In: Gutjahr P, hrsg. *Krebs bei Kindern und Jugendlichen*. 5 Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag Köln; 2004.
8. Berthold F, Hero B, Kremens B, Handgretinger R, Henze G, Schilling FH, et al. Long-term results and risk profiles of patients in five consecutive trials (1979-1997) with stage 4 neuroblastoma over 1 year of age. *Cancer Lett*. 2003 Jul 18;197(1-2):11-7.
9. Hero B, Berthold F. Neuroblastom. *Monatschr Kinderheilkd* [Internet]. 2002 [cited 2017 May 26];150:775-88. Available from: <https://www.deepdyve.com/lp/springer-journals/neuroblastom-wr6KitsTHD> doi: 10.1007/s00112-002-0493-0
10. Brodeur G, Pritchard J, Berthold F, Carlsen N, Castel V, Castelberry R, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol*. 1993 Aug;11(8):1466-77.

**НЕЙРОБЛАСТОМА
У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА
(КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)**

*О.О. Костюк¹, Л.В. Никонова²,
О.В. Барановская³, А.О. Трохименко³*

**НМАПО имени П.Л.Шупика¹,
НДСБ ОХМАТДЕТ²,
Киевский перинатальный
центр³
(г. Киев, Украина)**

Резюме. В статье приведен случай редкого заболевания новорожденного ребенка - нейробластомы, практические аспекты диагностики, особенности течения, лечения и исход у данного пациента.

Ключевые слова: новорожденный; нейробластома; новообразования кожи; кавернозный гемангиоматоз.

Контактна інформація:

Костюк Олена Олександрівна - к.мед.н., доцент кафедри неонатології НМАПО імені П.Л.Шупика (м.Київ, Україна).

Контактна адреса: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра неонатології, вул. Дорогожицька, 9; м. Київ, 04112, Україна

Контактний телефон:

+38(044)2360961

E-mail: kostiuk.o@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2561-9347>

© «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», 2017

© О.О. Костюк, Л.В.Ніконова, О.В. Барановська,
А.О. Трохименко, 2017

**NEUROBLASTOMA
OF NEWBORN BABY
(CLINICAL CASE)**

*O. Kostiuk¹, L. Nikonova²,
O. Baranovska³, A. Trokhymenko³*

**P.L.Shupik National Medical Academy of
Postgraduate education¹,
National Children`s Hospital OKHMATDYT²,
Kyiv Perinatal Centre³
(Kyiv, Ukraine)**

Summary. The article presents a case of a rare neuroblastoma disease of the newborn, practical aspects of diagnostic, treatment and result in this patient.

Keywords: newborn; neuroblastoma; tumors of the skin; cavernous hemangiomas.

Contact Information:

Kostiuk Olena – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neonatology NMAPE named after PLShupik (Kiev, Ukraine).

Contact address: National Medical Academy of Postgraduate Education named after PL Shupika, Department of Neonatology, st. Dorogozhytska, 9; Kyiv, 04112, Ukraine.

Phone: +38 (044) 2360961

E-mail: kostiuk.o@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2561-9347>

© «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine», 2017

© O. Kostiuk, L. Nikonova, O. Baranovska,
A. Trokhymenko, 2017

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИЧНУ НЕОНАТОЛОГІЮ / RECOMMENDATIONS FOR IMPLEMENTATION IN PRACTICAL NEONATOLOGY

УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) ТА ТРЕТИННОЇ (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

ЕНТЕРАЛЬНЕ ХАРЧУВАННЯ НЕДОНОШЕНИХ НЕМОВЛЯТ

2017

Вступ

Адекватне харчування недоношених дітей (термін гестації < 37 тиж) не лише в неонатальний період, а і протягом першого року життя є важливою передумовою їх подальшого нормального росту і розвитку, а отже – досягнення оптимальних показників здоров'я й якості життя. Саме тому рекомендації щодо харчування цієї категорії немовлят, які мають специфічні нутритивні потреби у поєднанні з численними анатомо-фізіологічними і клінічними особливостями, не можуть обмежуватись неонатальним періодом.

Хоча протягом останніх десятиліть досягнуто значного прогресу в розробці сучасної теоретичної концепції харчування передчасно народжених дітей, чимало практичних аспектів забезпечення їх харчових потреб залишаються суперечливими, з чим пов'язані суттєві відмінності клінічної практики в різних неонатальних відділеннях. Водночас, останніми роками в Україні стали доступними найсучасніші спеціальні продукти ентерального харчування для недоношених дітей, знання і належне використання яких медичними працівниками є необхідною умовою покращення показників здоров'я і розвитку передчасно народжених дітей. З огляду на це, розробка відповідного уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) є надзвичайно актуальною.

Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених дітей» за своєю формою, структурою та методичними підходами щодо використання вимог доказової медицини розроблений відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 р № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 р. за № 2001/22313.

Даний уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги розроблений на основі адаптованої клінічної настанови «Ентеральне харчування недоношених дітей», в якій наведено найкращу практику ентерального харчування цієї категорії новонароджених. У свою чергу, згадана клінічна настанова адаптована з оригінальних відповідних документів: 1) Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition / C. Agostoni, G. Buonocore, V.P. Carnielli [et al.] (2010); 2) Guidelines on optimal feeding of low birth-weight infants in low- and middle-income countries. World Health Organization (2011); 3) A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis / E.M. Fallon, D. Nehra, A.K. Potemkin [et al.]; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors (2012); 4) Guidelines for feeding very low birthweight infants / S. Dutta, B. Singh, L. Chessell [et al.] (McMaster University, Canada, 2015); 5) Feeding of low birth weight infants / M.J. Sankar, R. Agarwal, S. Mishra [et al.] (AIIMS- NICU protocols. New Delhi, 2008); 6) Minimal enteral nutrition / S. Mishra, R. Agarwal, M. Deorari, V.K. Paul. (AIIMS-NICU protocols. New Delhi, 2008); 7) Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition / P.J. Aggett, C. Agostoni, I. Axelsson [et al.] (2006).

Даний УКПМД представляє сучасні підходи до розуміння й вирішення проблеми ентерального харчування передчасно народжених дітей, включаючи можливі коротко- і довгострокові наслідки неадекватного харчування, оцінку харчових потреб, що забезпечують недоношеним новонародженим внутрішньоутробні темпи росту, практичні аспекти ентерального харчування, а також характеристики спеціальних продуктів харчування.

Остаточне рішення щодо вибору плану ентерального харчування мають ухвалювати відповідні працівники охорони здоров'я з урахуванням клінічних даних, отриманих у конкретної дитини, результатів діагностики і методів лікування, що застосовуються.

ААП	Американська Академія Педіатрії
АГ	артеріальна гіпертензія
АЛФ	активність лужної фосфатази
БЛД	bronхолегенева дисплазія
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГВ	грудне вигодовування
ГМ	грудне молоко
ДР	дихальні розлади
ЗГМ	ціджене грудне молоко
ЗПФР	затримка постнатального фізичного розвитку

ЕН	еквівалент ніацину
ЕХ	ентеральне харчування
МЕХ	мінімальне ентеральне харчування
МСХ	метаболічний синдром Х
НЕК	некротизуючий ентероколіт
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
ПЕХ	парентеральне харчування
ПМВ	постменструальний вік
ПФР	постнатальний фізичний розвиток
СВ	скоригований вік
СРБ	С-реактивний білок
ФР	фізичний розвиток
ХВ	хронологічний вік
ШВ	штучне вигодовування
ШЗ	шлунковий залишок
ESPGHAN	Європейське наукове товариство дитячої гастроентерології, гепатології і нутриціології
IQ	коефіцієнт інтелекту

I. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

1.1 **Діагноз:** Даний протокол не стосується якоїсь специфічної нозологічної форми, а представляє сучасні рекомендації щодо ентерального харчування недоношених дітей.

1.2 Шифр за МКХ-10

1.3 **Протокол призначений для** лікарів-педіатрів-неонатологів, лікарів-педіатрів, лікарів-акушерів-гінекологів, лікарів, що провадять господарську діяльність з медичної практики як фізичні особи-підприємці, середнього медичного персоналу, інших медичних працівників, які беруть участь у наданні медичної допомоги недоношеним новонародженим, керівників закладів охорони здоров'я різних форм власності та підпорядкування.

1.4. **Мета протоколу:** організація надання медичної допомоги та покращення результатів виходжування недоношених немовлят шляхом оптимізації їх ентерального харчування.

1.5 **Дата складання протоколу:** березень 2017 року.

1.6 **Дата перегляду протоколу:** березень 2020 року.

1.7 Розробники:

Боднарук Наталія Миколаївна	начальник Управління медичної допомоги матерям і дітям Медичного департаменту МОЗ України, голова робочої групи;
Знаменська Тетяна Костянтинівна	заступник директора з перинатальної медицини, керівник відділення неонатології Державної установи "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", президент Асоціації неонатологів України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Неонатологія», заступник голови з клінічних питань;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства "Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України", ст.н.с., к.м.н., заступник голови з методологічного супроводу;
Авраменко Тетяна Василівна	завідувач відділення акушерської ендокринології та патології плода Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», д.м.н., професор, заслужений лікар України;
Аряєв Микола Леонідович	завідувач кафедри педіатрії № 1, неонатології та біоетики Одеського національного медичного університету, член.-кор. НАМН України, д.м.н., професор;

Батман Юрій Анастасович	провідний науковий співробітник відділення неонатології Державної установи "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", д.м.н., професор;
Бакаєва Олена Миколаївна	завідувач неонатологічним центром НДСЛ «Охматдит» МОЗ України;
Волосовець Ірина Петрівна	начальник відділу організації медичної допомоги дитячому населенню Управління медичної допомоги матерям і дітям Медичного департаменту МОЗ України;
Георгіянци Маріне Акопівна	завідувач кафедри дитячої анестезіології та інтенсивної терапії Харківської медичної академії післядипломної освіти;
Годованець Юлія Дмитрівна	професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», д.м.н., професор;
Горбатюк Ольга Михайлівна	професор кафедри дитячої хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, заслужений лікар України, д.м.н., професор;
Добрянський Дмитро Олександрович	професор кафедри педіатрії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.м.н., професор;
Зброжик Євгенія Володимирівна	науковий співробітник відділення неонатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»;
Клименко Тетяна Михайлівна	завідувач кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти, д.м.н., професор;
Ковальова Олена Михайлівна	професор кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», д.м.н., професор;
Кондратова Ірина Юрївна	керівник Харківського Регіонального перинатального центру;
Коржинський Юрій Степанович	завідувач кафедри педіатрії та неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.м.н., професор;
Костюк Олена Олександрівна	доцент кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.м.н.;
Куріліна Тетяна Валеріївна	провідний науковий співробітник відділення неонатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», д.м.н.;
Мавропуло Тетяна Карлівна	професор кафедри госпітальної педіатрії № 2 та неонатології Державного закладу "Дніпропетровська медична академія МОЗ України", д.м.н., професор;
Македонський Ігор Олександрович	головний лікар Дніпропетровської дитячої міської клінічної лікарні № 3 імені М.Ф. Руднева, заслужений лікар України, д.м.н., професор;
Матвієнко Ірина Миколаївна	старший науковий співробітник відділу проблем здорової дитини та преморбідних станів Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», к.м.н.;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика - сімейна медицина»;
Орлова Тетяна Олександрівна	завідувач відділення інтенсивної терапії значно недоношених дітей Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України;

Павлишин Галина Андріївна	завідувач кафедри педіатрії № 2 Державного вищого навчального закладу "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України", д.м.н., професор;
Палатная Людмила Олександрівна	доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, к.м.н.;
Похилько Валерій Іванович	завідувач кафедри педіатрії № 1 Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», д.м.н., професор;
Починок Тетяна Вікторівна	професор кафедри педіатрії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор;
Ріга Олена Олександрівна	доцент кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету, д.м.н.;
Редько Ірина Іванівна	професор кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», д.м.н., професор;
Чуйко Марія Миколаївна	доцент кафедри педіатрії та неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.м.н.;
Шевченко Тетяна Вікторівна	головний позаштатний педіатр Департаменту охорони здоров'я Житомирської обласної державної адміністрації;
Шевченко Людмила Іванівна	головний науковий співробітник відділення неонатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», д.м.н.;
Шулько Єлизавета Євгенівна	завідувач кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор;
Яблонь Ольга Степанівна	завідувач кафедри Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, д.м.н., професор;
Яценко Юрій Борисович	завідувач наукового відділу організації медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, професор кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія».

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович	начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.т.н.;
Надопта Майя Сергіївна	експерт Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Адреса для листування: Департамент стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ. Електронна адреса: medstandards@dec.gov.ua.

Електронну версію документу можна завантажити на офіційному сайті МОЗ України: <http://www.moz.gov.ua> та в Реєстрі медико-технологічних документів: <http://mtd.dec.gov.ua/>

Рецензенти:

Шадрін Олег Геннадійович	керівник відділенням проблем харчування та соматичних захворювань у дітей раннього віку, д.м.н., професор;
Воробйова Ольга Володимирівна	професор кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н.

1.8 Коротка епідеміологічна інформація

З покращенням показників виживання недоношених новонароджених все важливішою стає проблема зменшення їх хронічної захворюваності. Загальновизнаним є той факт, що забезпечення відповідного потребам адекватного харчування цієї групи немовлят у неонатальний період є однією з необхідних умов досягнення оптимальних результатів їх виходжування. Водночас, незважаючи на існування достатньо широкого консенсусу щодо загальної мети адекватного харчування недоношених новонароджених, - забезпечити темпи внутрішньоутробного розвитку і реалізацію генетичного потенціалу росту, - методи і шляхи досягнення цієї мети залишаються недостатньо визначеними й опрацьованими.

Сучасна концепція адекватного харчування недоношених немовлят передбачає не просто забезпечення певних показників соматичного росту, але і формування тканин дитини, які б відповідали за структурою фетальному розвитку (т. зв., «пісної» маси тіла без надлишку жиру); профілактику основних ускладнень, пов'язаних з передчасним народженням (некротизуючий ентероколіт (НЕК), бронхолегенева дисплазія (БЛД), інфекції тощо); а також оптимізацію віддаленого психомоторного розвитку і профілактику захворювань дорослого віку шляхом харчового «програмування». Особливе значення це має для значно недоношених дітей, народжених при терміні гестації менше 32 тиж, більшість з яких мають масу тіла менше 1500 г.

Завдяки удосконаленню методів парентерального харчування (ПЕХ) протягом останніх років вдалося істотно збільшити споживання харчових речовин й компенсувати енергетичні потреби такими новонародженими в перші дні життя. Раннє призначення ПЕХ стало однаково безпечним й ефективним. З кожним роком в Україні зменшується середня тривалість періоду повного ПЕХ, з перших годин або днів життя більшості таких немовлят призначають мінімальне (трофічне) ентеральне харчування, а також широко використовують спеціальні харчові продукти (збагачувачі грудного молока, спеціальні суміші, окремі харчові добавки тощо), щоб найоптимальніше забезпечити специфічні харчові потреби.

Однак, незважаючи на це, сучасна клінічна практика у світі все ще не забезпечує харчових потреб цієї категорії немовлят, а темпи їх постнатального фізичного розвитку (ПФР) продовжують значно поступатися еталонним показникам внутрішньоутробного росту плодів того ж гестаційного віку. Це відставання зберігається не лише протягом усього періоду первинної госпіталізації, а і після виписки дитини додому. Хоча теоретично інші нехарчові чинники можуть бути пов'язані з недостатніми темпами росту і розвитку значно недоношених дітей, реальне споживання харчових речовин і енергії ними є дійсно недостатнім, пояснюючи виникнення дефіциту відповідних показників росту, розвитку і неврологічних функцій.

II. ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА

Ранніми наслідками неадекватного харчування недоношеної дитини в неонатальний період вважають значну постнатальну втрату маси, підвищену інфекційну захворюваність, формування хронічної патології, в патогенезі якої важливу роль відіграє вільнорадикальне ураження тканин (насамперед, БЛД), необхідність інтенсивнішої і/або тривалішої штучної дихальної підтримки, а також затримку постнатального фізичного розвитку. Близько 90% дітей з дуже малою масою при народженні (< 1500 г) в розвинених країнах мають затримку постнатального розвитку на момент досягнення скоригованого віку (СВ) 36-38 тиж, що пов'язано з підвищеними харчовими потребами, особливостями метаболізму, зниженою толерантністю до ентерального харчування, високою захворюваністю, дією ліків, неадекватним харчуванням тощо.

Однак, незбалансоване харчування цієї категорії немовлят в перші місяці життя не обмежується переліченими проблемами. Доведено, що наслідками, які діагностуються в більш стар-

шому віці, можуть бути стійкий неврологічний дефіцит і затримка психомоторного розвитку, метаболічний імпринтинг (порушений ріст клітин, формування серцево-судинної патології, цукрового діабету, патології нирок тощо), а також прискорений відновний ріст, з яким можуть бути пов'язані виникнення артеріальної гіпертензії (АГ) і/або метаболічного синдрому Х (МСХ) в дорослому віці.

Водночас, сучасні дані свідчать, що швидкий фізичний ріст значно недоношеної дитини у період до досягнення СВ 40 тиж і/або 12-18 міс не збільшує ризику виникнення у неї АГ або МСХ в дорослому віці, натомість, затримка ПФР в перші 4 міс життя істотно погіршує подальший неврологічний прогноз. Доведений вплив якості раннього харчування на величини загального IQ й вербального IQ є істотним (відмінності можуть досягати 6-15 балів), а також клінічно і популяційно значущим.

ІІІ. ОСНОВНА ЧАСТИНА ВТОРИННА (СПЕЦІАЛІЗОВАНА) ТА ТРЕТИННА (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНА) МЕДИЧНА ДОПОМОГА

Ентеральне харчування у стаціонарі

Визначення можливості розпочати ентеральне харчування (ЕХ)

Мінімальне ентеральне харчування (МЕХ) можна призначати дітям з низькою оцінкою за Апгар, за наявності функціонуючих катетерів у судинах пуповини, на тлі використання ібупрофену (індометацину), допаміну тощо.

Протипоказаннями до початку ЕХ, включаючи МЕХ, є:

- 1) рефрактерні до лікувальних заходів стійкі гіпоксемія ($SpO_2 < 88\%$ або $paO_2 < 45$ мм рт. ст.) і/або порушення кровообігу (середній артеріальний тиск < гестаційного віку у тижнях, тривалість наповнення капілярів довше 3 секунд, стійкі бради- або тахікардія);
- 2) підозра або встановлена наявність хірургічної патології, що пов'язана з ризиком ЕХ, зокрема, некротизуючий ентероколіт (НЕК) II-III стадії.

Необхідні дії

Обов'язкові

1. Оцінити:

- антропометричні показники і гестаційний вік дитини при народженні;
 - потребу й обсяг реанімаційної допомоги дитині після народження, результати оцінювання за Апгар;
 - важкість загального стану дитини;
 - наявність ознак гіпоксично-ішемічної енцефалопатії 2-3 стадії (середньої важкості або важкої);
 - наявність і важкість дихальних розладів, рівень насичення гемоглобіну киснем (SpO_2);
 - стан гемодинаміки (ЧСС, артеріальний тиск, тривалість наповнення капілярів - симптом «білої плями»).
2. За відсутності протипоказань призначити ЕХ.

ІІІ. ОСНОВНА ЧАСТИНА ВТОРИННА (СПЕЦІАЛІЗОВАНА) ТА ТРЕТИННА (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНА) МЕДИЧНА ДОПОМОГА

Ентеральне харчування у стаціонарі

Визначення можливості розпочати ентеральне харчування (ЕХ)

Мінімальне ентеральне харчування (МЕХ) можна призначати дітям з низькою оцінкою за Апгар, за наявності функціонуючих катетерів у судинах пуповини, на тлі використання ібупрофену (індометацину), допаміну тощо.

Протипоказаннями до початку ЕХ, включаючи МЕХ, є:

- 1) рефрактерні до лікувальних заходів стійкі гіпоксемія ($SpO_2 < 88\%$ або $paO_2 < 45$ мм рт. ст.) і/або порушення кровообігу (середній артеріальний тиск < гестаційного віку у тижнях, тривалість наповнення капілярів довше 3 секунд, стійкі бради- або тахікардія);
- 2) підозра або встановлена наявність хірургічної патології, що пов'язана з ризиком ЕХ, зокрема, некротизуючий ентероколіт (НЕК) II-III стадії.

Необхідні дії

Обов'язкові

1. МЕХ призначають на тлі повноцінного парентерального харчування (ПЕХ), яке розпочинають відразу після переведення дитини у відділення (палату) інтенсивної терапії.
2. За відсутності протипоказань МЕХ розпочинають протягом перших 48 год життя залежно від стану дитини і наявності материнського молока
3. Для МЕХ використовують молоко матері
 - якщо молоко матері недоступно до початку другої доби життя дитини, призначають спеціальну суміш для недоношених немовлят; починають годувати материнським молоком, як тільки з'являється така можливість;
 - зціджене грудне молоко (ЗГМ) зберігають, розморожують, ідентифікують і використовують відповідно до вимог алгоритму п. 4.4.
4. Розпочинають МЕХ, призначаючи 1-2 мл молока (суміші), кожні 4-6 год через ротошлунковий зонд (алгоритм п. 4.1);
5. Оцінюють толерантність до призначеної кількості молока (суміші) в динаміці (алгоритм п. 4.3).
6. За наявності прийнятної толерантності до МЕХ і стабільного стану дитини збільшують добовий об'єм харчування на 5-10 мл/кг/добу.
7. У разі зниженої (відсутньої) толерантності до ЕХ діють відповідно до вимог алгоритму п.4.3.
8. Тривалість МЕХ залежить від гестаційної зрілості, загального стану, наявної патології і толерантності до збільшення об'єму ЕХ у новонародженого. Однак, відсутні дані, які б доводили переваги тривалого (5-7 днів) періоду МЕХ порівняно з коротшим періодом.

Призначення ентерального харчування (ЕХ) у зростаючому об'ємі

Раннє призначення новонародженим з терміном гестації < 35 тиж і/або масою тіла менше 2000 г ЕХ у зростаючому об'ємі до 4 доби життя, порівняно з пізнішим призначенням, забезпечує, вірогідно, скоріше досягнення повного добового об'єму харчування. Для досягнення оптимальних показників фізичного розвитку важливо використовувати продукти харчування, склад яких відповідає потребам. Грудне молоко є пріоритетним продуктом харчування недоношених немовлят, проте, щоби забезпечити харчові потреби значно недоношених дітей (термін гестації 32 тиж), його потрібно збагачувати.

Необхідні дії

Обов'язкові

Термін гестації менше 32 тиж

1. Після закінчення періоду МЕХ у дитини з терміном гестації < 32 тиж і/або масою тіла менше 1500 г добовий об'єм харчування збільшують на 10-20 мл/кг/добу (діти масою до 1000 г) або на 20-30 мл/кг/добу (діти масою \geq 1000 г) до досягнення 160-200 мл/кг/добу.
2. Після досягнення добового об'єму ЕХ 50 мл/кг починають збагачувати грудне молоко, додаючи багатокомпонентний збагачувач або білкову добавку (п. 4.7.1; додаток 4). Адекватність збагачення білком оцінюють за вмістом сечовини у сироватці крові (додаток 4). Збагачене молоко використовують до виписки дитини з лікарні.
3. У разі відсутності материнського молока або за наявності протипоказань до його використання до виписки з лікарні, дитині призначають спеціальну суміш для недоношених немовлят (додаток 3).
4. До досягнення дитиною постменструального (скоригованого) віку (ПМВ) 32 тиж її годують через шлунковий зонд, надаючи перевагу періодичним годуванням через кожні 2-3 год (алгоритм п. 4.2; додаток 5).
5. Систематично оцінюють готовність і готують дитину до годування через рот, зокрема, використовуючи нехарчове ссання (п. 4.9). Після досягнення ПМВ 32 тиж пробують прикладати немовля до грудей і/або догодовують (годують) з пляшечки, чашки або через зонд кожні 3 год (алгоритм п. 4.2). Активно застосовують виходжування за методом Кенгуру;
6. Після досягнення ПМВ 34 тиж дитину годують грудьми або з пляшечки щонайменше 8 разів на добу, заохочуючи годування на вимогу.

Термін гестації 32-34 тиж

1. ЕХ недоношеної дитини, яка народилась з терміном гестації 32-34 тиж і масою тіла 1500-

1750 г, розпочинають за допомогою альтернативного методу (з пляшечки, чашки або через зонд; алгоритм п. 4.2) зцідженим грудним молоком або спеціальною молочною сумішшю для недоношених немовлят (додаток 5) відповідно до рекомендацій Протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні (затвердженого Наказом МОЗ України №584 від 29.08.2006 р.).

2. Недоношеним немовлятам з терміном гестації ≥ 32 тиж і масою тіла > 1500 г, яких годують альтернативним методом, за відсутності протипоказань відразу призначають ЕХ у зростаючому об'ємі відповідно до добової потреби у рідині, розпочинаючи з 60 мл/кг/добу в перший день життя (додаток 5).

Термін гестації > 34 тиж

1. У разі повернення щойно народженої недоношеної дитини з терміном гестації ≥ 34 тиж і масою тіла > 1750 г на грудну клітку матері для завершення адаптації розпочинають грудне вигодовування, прикладаючи немовля до грудей протягом 2 год після народження:

- подальше грудне вигодовування здійснюють відповідно до вимог Протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні (затвердженого Наказом МОЗ України №584 від 29.08.2006 р.)

- якщо з будь-якої причини ефективне грудне вигодовування неможливе, додатково використовують альтернативний метод годування зцідженим ГМ (додаток 5).

2. У разі відсутності материнського молока або за наявності протипоказань до його використання до виписки з лікарні дітям цієї вагової категорії призначають стандартну адаптовану молочну суміш для немовлят.

Незалежно від терміну гестації

1. Забезпечують ранню інтенсивну підтримку лактації у матерів за участі кваліфікованого консультанта з лактації.

2. Зціджене ГМ (ЗГМ) зберігають, розморожують, ідентифікують і використовують відповідно до вимог алгоритму п. 4.4.

3. Суміш призначають лише у разі відсутності (недостатньої кількості) грудного молока у матері або наявності протипоказань до годування грудним молоком.

4. Оцінюють толерантність до призначеної кількості молока (суміші) в динаміці (алгоритм п. 4.3).

5. За наявності прийнятної толерантності до ЕХ і стабільного стану дитини збільшують добовий об'єм ЕХ на 10-30 мл/кг/добу до досягнення 160-200 мл/кг.

6. У разі зниженої (відсутньої) толерантності до ЕХ діють відповідно до вимог алгоритму п.4.3.

Моніторинг толерантності до ентерального харчування (ЕХ)

Знижену толерантність до ЕХ визначають за нездатністю новонародженої дитини перетравлювати молоко (суміш), що виявляється збільшенням обводу живота (≥ 2 см) і/або блювотою перетравленим молоком, а також шлунковим залишком (ШЗ) $> 50\%$ від попереднього об'єму харчування. Оскільки ефективне збільшення добового об'єму ЕХ можливе лише за умови задовільної толерантності, діагностика і моніторинг цього стану є надзвичайно важливими.

Необхідні дії

Обов'язкові

1. Оцінити толерантність до ЕХ перед кожним годуванням (через кожні 2-3 години)

- оцінити наявність зригувань/блювоти після попереднього годування; оцінити кількість, колір й інші особливості блювотних мас

- оцінити наявність видимих петель кишок, пастозності (набряку) підшкірно-жирової основи в ділянці живота, а також колір шкіри передньої черевної стінки;

- виміряти обвід живота; важливо зазначати і використовувати постійну ділянку вимірювання (на рівні пупка, вище пупка або нижче пупка); аускультативно оцінити наявність перистальтичних шумів у всіх квадрантах живота;

- перевірити місцезнаходження кінчика зонда у шлунку та оцінити можливий вплив положення дитини на звільнення останнього; перевірити час попереднього годування;

- оцінити наявність, колір і консистенцію випорожнень протягом останньої доби.

2. На підставі одержаних даних, вирішити, чи дитина толерує призначений об'єм ЕХ.

Дії у разі підозри на знижену толерантність до ентерального харчування (ЕХ)

Підозра на знижену толерантність до ЕХ має виникати у разі збільшення обводу живота у дитини на ≥ 2 см і/або блювоти перетравленим молоком (особливо, повторної).

Рекомендований алгоритм дії наведено у п.4.3.

Необхідні дії

Обов'язкові

1. Аспірувати вміст шлунку й оцінити кількість й особливості шлункового аспірату.
2. Записати результат оцінювання (кількість і наявність патологічних домішок) у карту спостереження за новонародженою дитиною.
3. негайно інформувати відповідального (чергового) лікаря про встановлення зниженої толерантності до ЕХ.
4. Діяти відповідно до вимог алгоритму п. 4.3

Додаткові призначення

Препарати заліза та холекальциферол

Недоношені діти характеризуються підвищеним ризиком залізодефіциту. Теоретична потреба в залізі для дитини з масою тіла при народженні 1 кг протягом першого року життя становить 1,4-2 мг/кг/добу (без урахування крововтрати і можливих гемотрансфузій).

Вітамін D відіграє важливу роль в організмі новонародженої дитини, беручи участь у регуляції численних фізіологічних процесів, зокрема нервово-м'язових функцій і мінералізації кісткової тканини. Його дефіцит призводить до метаболічних порушень, що можуть реалізуватися у специфічне захворювання – остеопенію недоношених немовлят.

Необхідні дії

Обов'язкові

1. У разі споживання 180 мл/кг/добу збагаченого грудного молока (мультикомпонентний збагачувач, що містить залізо) або спеціальної молочної суміші для недоношених немовлят додаткове призначення мінералів і вітамінів (за винятком холекальциферолу) недоношеній новонародженій дитині є непотрібним.
2. Рекомендований загальний рівень профілактичного споживання заліза становить 2-3 мг/кг/добу для дітей з масою тіла при народженні < 1500 г, і 2 мг/кг/добу для немовлят з масою тіла при народженні 1500-2499 г.
 - недоношеним дітям, яких годують грудним молоком, призначати препарат заліза для немовлят, починаючи з 2-6 тиж життя (2-4 тиж в екстремально недоношених немовлят) за умови досягнення повного добового об'єму ЕХ (щонайменше 160 мл/кг/добу);
 - призначаючи додаткове залізо, враховувати його вміст у суміші або збагаченому грудному молоці;
 - немовлята, які отримують еритропоедин або мали значну некомпенсовану крововтрату, спочатку можуть потребувати більше заліза, а отже, додаткового призначення препарату заліза, незважаючи на вигодовування спеціальною сумішшю;
 - не перевищувати дозу 5 мг/кг/добу;
 - продовжувати профілактичне призначення препарату заліза у зазначеній вище дозі до моменту виписки дитини зі стаціонару;
 - дітям, яким принаймні двічі переливали еритромасу, не призначати додатково препаратів заліза без визначення вмісту феритину у сироватці крові; препарати заліза в такому випадку можуть призначатися профілактично, якщо рівень феритину нижче верхньої границі норми для новонароджених.
3. Забезпечувати загальне добове споживання 400-1000 МО холекальциферолу на добу, призначаючи за потреби холекальциферол для немовлят, починаючи з 3 тижня життя за умови досягнення повного добового об'єму ЕХ (щонайменше 160 мл/кг/добу).
 - враховувати кількість холекальциферолу, отриману із сумішшю (грудне молоко містить $\approx 3,5$ МО холекальциферол /100 мл);
 - продовжувати профілактичне призначення холекальциферолу у тій самій добовій дозі до моменту виписки дитини зі стаціонару;
 - не перевищувати загальну дозу 1000 МО/добу.

Моніторинг якості харчування і харчового статусу недоношених немовлят у стаціонарі

Оцінювання якості харчування і харчового статусу недоношених немовлят в динаміці передбачає моніторинг реального рівня споживання нутрієнтів, а також певних антропометричних і лабораторних даних.

Антропометричні дані

Затримку постнатального фізичного розвитку (ЗПФР) визначають як будь-який антропометричний показник менше 10 перцентилів від середнього очікуваного показника у певному віці.

Ознакою сповільненого росту є горизонтальна або низхідна траєкторія антропометричного показника дитини (побудована лінія пересікає нормативні криві діаграми зверху вниз).

Про прискорений ріст свідчить висхідна траєкторія антропометричного показника дитини (побудована лінія пересікає нормативні криві діаграми знизу вверх).

У випадку нормального росту дитини (у середньому 16-17 г/кг/добу і/або 0,9 см/тиж для довжини тіла) антропометричний показник перебуває у зоні 10-90 перцентилів, а нахил лінії його динаміки наближається до нахилу стандартних кривих діаграми ФР.

Лабораторні дані

Оцінка білкового статусу. Лише сироваткові концентрації азоту сечовини і ретинолзв'язувального білка відображають зміни у рівні споживання білка у недоношених немовлят.

Оцінка кісткового мінерального статусу. Рутинне оцінювання кісткового мінерального статусу показано лише дітям з масою тіла при народженні менше 1500 г і передбачає визначення АЛФ у хронологічному віці (ХВ) 4-5 тиж. АЛФ > 800-1000 МО/л або клінічні ознаки переломів кісток є показанням до рентгенологічного дослідження структури трубчастих кісток, щоб виключити рахіт, і додаткового контролю (корекції) рівня споживання кальцію і фосфору. Якщо АЛФ < 800 МО/л і дитина отримує повний об'єм ЕХ збагаченим ГМ або спеціальною сумішшю, подальші визначення АЛФ у стаціонарі не проводять.

Оцінка депо заліза у недоношених немовлят, яким повторно переливали еритромасу. Визначення вмісту феритину у сироватці крові показано всім недоношеним немовлятам для вирішення питання щодо призначення додатково препаратів заліза. Підвищений вміст феритину може бути пов'язаним із запальним процесом, а тому рекомендується паралельно оцінювати концентрацію С-реактивного білка (СРБ) у крові дитини.

Необхідні дії

Обов'язкові

Моніторинг споживання основних нутрієнтів і фізичного розвитку

1. До досягнення об'єму ЕХ 160 мл/кг/добу щоденно розраховувати й оцінювати призначений об'єм ЕХ і забезпечення основних харчових потреб недоношеної дитини (енергія, білки, жири, вуглеводи)

- результати розрахунків записувати в карту розвитку новонародженого або карту стаціонарного хворого;

- у разі необхідності коригувати план харчування і використовувати спеціальні продукти харчування, збагачувати ГМ або суміші, щоб забезпечити відповідні харчові потреби (додаток 1).

2. Після досягнення об'єму ЕХ 160 мл/кг/добу забезпечення основних харчових потреб (енергія, білки, жири, вуглеводи) розраховувати й оцінювати за показаннями, зокрема, у разі встановлення недостатнього (надмірного) збільшення антропометричних показників.

3. За відсутності протипоказань щоденно вимірювати масу тіла недоношених немовлят; довжину тіла й обвід голови визначати 1 раз в тиждень

- вимірювання має виконувати навчений медичний персонал за стандартними протоколами;

- вимірювання довжини тіла й обводу голови здійснювати в той самий день тижня;

- визначені показники записувати в історію розвитку новонародженого або карту стаціонарного хворого і/або відмічати на стандартних діаграмах ФР (додаток 6) і будувати відповідні криві.

4. Щотижня оцінювати динаміку антропометричних показників (втрата маси, сповільнений ріст, ЗПФР, нормальний ріст, прискорений ріст) і записувати відповідний висновок в карту розвитку новонародженого або карту стаціонарного хворого.

5. У разі встановлення показників росту, відмінних від норми, коригувати харчові призначення (збільшення добового об'єму харчування, призначення спеціальних продуктів харчування тощо).

Біохімічний моніторинг

1. Визначення вмісту сечовини у сироватці крові

- Показання: збагачення ГМ або суміші

- Перше визначення: перед початком збагачення

- Повторні визначення: 1 раз на тиждень до отримання 2 послідовних показників у межах 3,21-5,0 ммоль/л

4. Визначення АЛФ у сироватці крові

- Показання: маса тіла при народженні менше 1500 г

- Перше визначення: хронологічний вік 4-6 тиж

- Повторні визначення: 1 раз на 2 тиж до нормалізації показника (< 800 МО/л).

5. Визначення вмісту феритину і СРБ у сироватці крові

- Показання: повторні переливання еритромаси в анамнезі і ХВ 4 тиж

- Перше визначення: хронологічний вік 4 тиж

- Повторні визначення: у разі підвищення рівня СРБ, після закінчення лікування інфекційно-запального процесу (оскільки запальний процес підвищує вміст феритину в крові)

Харчування передчасно народженої дитини після виписки зі стаціонару

Вибір основного молочного продукту харчування

Існує загальний консенсус щодо 1) потреби надавати перевагу грудному молоку й 2) існування певних груп ризику щодо порушеного харчового статусу після виписки, які насамперед і потребують спеціального «підсиленого» харчування. Рекомендується також індивідуальний підхід до організації і забезпечення харчування після виписки в кожному конкретному випадку з урахуванням показників ФР.

Рекомендується збагачувати грудне молоко або призначати виписну (збагачену) суміш недоношеним дітям, які мають дефіцит маси для віку (затримку постнатального фізичного розвитку) на момент виписки з лікарні, до досягнення ПМВ 40-52 тиж (СВ – 3 міс).

Після корекції дефіциту слід припинити використання спеціальних продуктів харчування; уникати «перегодовування» і стимуляції постнатального росту, показники якого перевищують норму для віку.

Необхідні дії

Обов'язкові

1. Оцінити фізичний розвиток дитини на момент виписки, використовуючи відповідний стандарт (додаток 6).

2. Визначити потребу збагачувати ГМ, використовувати спеціальну або виписну (збагачену) суміш відповідно до рекомендацій алгоритму п. 4.5.

3. Оцінювати фізичний розвиток дитини в динаміці, використовуючи стандарти фізичного розвитку ВООЗ (2006) після досягнення ПМВ (СВ) 40 тиж.

4. Використовувати додаткові харчові втручання, якщо виникає затримка ПФР або динаміка антропометричних показників не покращується (алгоритм п. 4.5)

Додаткові призначення

Препарати заліза та холекальциферол

Відповідно до рекомендацій ESPGHAN (2010) препарати заліза потрібно призначати до ХВ 6-12 міс залежно від особливостей харчового раціону дитини. Оновлені рекомендації ВООЗ (2011) визначають потребу призначати препарат заліза, починаючи із ХВ 2 тиж протягом перших 6 міс життя. Згідно з рекомендаціями ААП (2010) препарати заліза потрібно призначати всім недоношеним дітям на грудному вигодовуванні до моменту переведення на годування спеціальною (збагаченою) молочною сумішшю або введення продуктів прикорму, що забезпечуватимуть добове споживання щонайменше 2 мг/кг елементного заліза.

Експерти ВООЗ підкреслюють, що стандартною практикою багатьох розвинених країн є призначення немовлятам з малою масою при народженні, яких годують незбагаченим грудним молоком, щонайменше 400 МО холекальциферолу на добу до досягнення ХВ 6 міс

Необхідні дії

Обов'язкові

1. У разі вигодовування збагаченим грудним молоком (мультикомпонентний збагачувач, що містить залізо) або виписною (збагаченою) молочною сумішшю для недоношених немовлят, додаткове призначення мінералів і вітамінів (за винятком холекальциферолу) недоношеній дитині є непотрібним.

2. Рекомендований рівень споживання заліза становить 2-3 мг/кг/добу для дітей з масою тіла при народженні < 1500 г, і 2 мг/кг/добу для немовлят з масою тіла при народженні 1500-2499 г.

- препарат заліза для немовлят призначати недоношеним дітям, яких годують незбагаченим ГМ або у разі використання збагачувача, що не містить заліза;

- призначаючи додаткове залізо, враховувати його вміст у суміші або збагаченому ГМ;

- продовжувати призначення препаратів заліза у зазначеній вище дозі до кінця 6 міс життя або до моменту переведення дитини на годування сумішшю, яка містить щонайменше 12 мг Fe/л, або початку споживання продуктів прикорму, збагачених залізом.

3. Рекомендована загальна профілактична доза холекальциферолу для недоношених немовлят становить 400-1000 МО/добу.

- враховувати кількість холекальциферолу, отриману із сумішшю (грудне молоко містить лише $\approx 3,5$ МО холекальциферолу /100 мл);

- продовжувати профілактичне призначення холекальциферолу у зазначеній вище дозі протягом першого року життя;

- не перевищувати загальну профілактичну дозу 1000 МО/ добу.

Призначення продуктів прикорму

Існуючі рекомендації і настанови щодо призначення продуктів прикорму доношеним немовлятам не повинні автоматично застосовуватись для недоношених дітей.

Психомоторний розвиток – важливий чинник, що впливає на можливість споживання твердої їжі недоношеною дитиною. Контроль положення голови є важливим з міркувань безпеки харчування. Уведення прикорму загалом рекомендують розпочинати, якщо у дитини зникає або зменшується рефлекс висунання язика (стимулюється натисканням на язик ложкою), вона може стабільно сидіти з підтримкою, добре тримати голову, відкривати рот і нахилляється вперед до ложки.

Основні принципи, умови і техніка призначення прикорму відповідають викладеним у Клінічному протоколі медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років.

Необхідні дії

Обов'язкові

1. Оцінювати психомоторну готовність дитини до призначення продуктів прикорму (твердої їжі).

2. Призначати першу страву прикорму (каша або овочеve пюре) після досягнення дитиною СВ 3 міс (13 тижнів) або ХВ 5 міс за наявності ознак психомоторної готовності до прийому твердої їжі.

3. Надавати перевагу спеціально збагаченим продуктам прикорму промислового виробництва.

Моніторинг якості харчування і харчового статусу недоношених немовлят після виписки зі стаціонару

Антропометричні дані

Забезпечення адекватного рівня споживання основних нутрієнтів, мінералів, вітамінів й енергії, а також достатнє збільшення основних антропометричних показників (маса і довжина тіла, обвід голови для віку, а також індекси пропорційності) в динаміці є найважливішими показниками, які дозволяють оцінити харчовий статус недоношеної дитини після виписки із лікарні.

Важливим є моніторинг індексів пропорційності (зокрема, індексу маси тіла і маси залежно від довжини тіла), оскільки оцінювання лише динаміки маси тіла залежно від віку може призводити до неправильних висновків щодо адекватності харчування.

Найважливіші групи ризику, які потребують особливо ретельного моніторингу у цей період:

- будь-які недоношені діти із встановленою затримкою ПФР (будь-який антропометричний показник у зоні нижче 10 перцентиля або 2 стандартних відхилень (SD) на діаграмі ФР);

- екстремально недоношені та немовлята з екстремально малою масою тіла (< 28 тиж і/або < 1000 г);
- будь-які значно недоношені діти (ГВ < 32 тиж), які перебувають на переважно грудному вигодовуванні;
- недоношені немовлята з хронічними/рекурентними захворюваннями (насамперед, БЛД і значною затримкою розвитку);
- діти, яким щойно змінили основний продукт, тип або метод харчування;
- недоношені діти з утрудненим ентеральним годуванням внаслідок будь-яких причин.

Лабораторні дані

Лабораторні дані в окремих ситуаціях допомагають визначити чи потрібні додаткові профілактичні або лікувальні втручання.

Окрім лабораторні показники (вміст сечовини, феритину, СРБ, 25(ОН)D або АЛФ у сироватці крові тощо) можуть бути корисними для визначення певних харчових дефіцитів, однак, мають використовуватись за індивідуальними показаннями. Зокрема, у значно недоношених дітей (ГВ < 32 тиж), які перебувають на виключно ГВ, доцільно передбачити потребу визначення активності сироваткової лужної фосфатази через 2-4 тиж після виписки.

Рекомендується здійснювати універсальне рутинне скринінгове обстеження немовлят на анемію (загальний аналіз крові) лише у віці 12 міс. Водночас, таке дослідження має проводитись за індивідуальними показаннями незалежно від віку дитини у разі підозри на виникнення або зростання важкості анемії.

Необхідні дії

Обов'язкові

1. Оцінити наявність позитивної динаміки маси у немовлят, яких годують грудьми, через 48-72 години після виписки, а дітей на ШВ – через 1 тиж після виписки.

2. Вимірювати й оцінювати антропометричні показники у СВ 40 тиж (якщо дитину виписано раніше) і пізніше, через кожні 2-4 тиж, поки всі показники ФР досягнуть лінії -2SD

- вимірювання має виконувати навчений медичний персонал за стандартними протоколами;
- визначені показники записувати в ІКР дитини і/або відмічати на стандартних діаграмах ФР ВООЗ і будувати відповідні криві;
- моментом народження на діаграмах ФР ВООЗ уважати день досягнення дитиною СВ 40 тиж; отже, на діаграми наносять відповідні початкові антропометричні показники, виміряні у СВ 40 тиж;
- в динаміці оцінювати не лише відповідність антропометричних показників віку дитини, а і відповідність маси довжині тіла, а також індекс маси тіла, використовуючи відповідні діаграми, наведені у наказі МОЗ № 149 (2008).

Бажані

1. Визначити АЛФ у сироватці крові значно недоношених дітей (ГВ < 32 тиж), які перебувають на виключно ГВ, через 2-4 тиж після виписки.

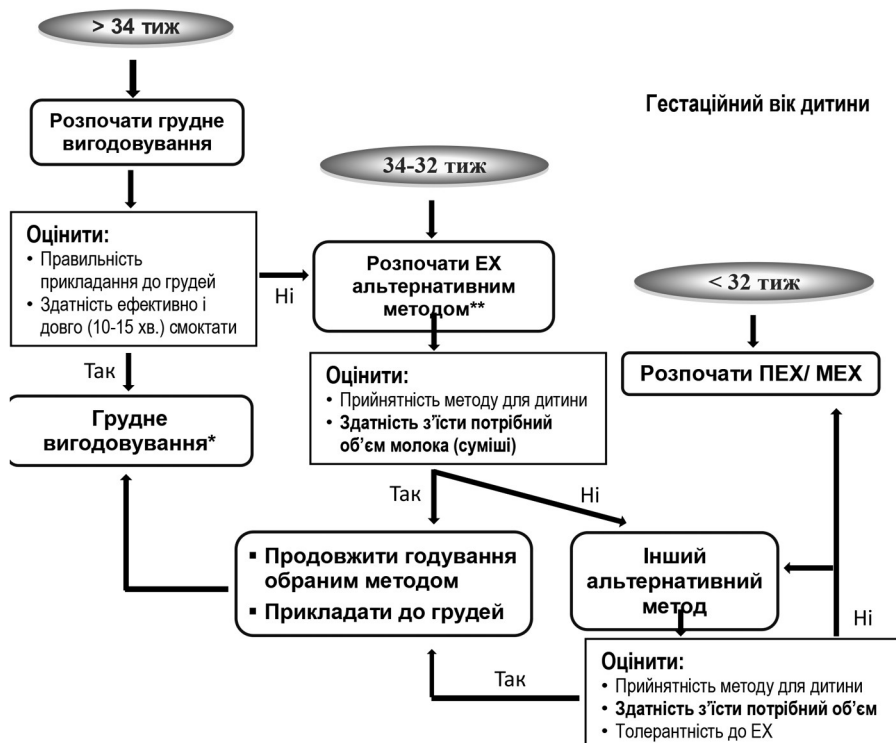
IV. ОПИС ЕТАПІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

4.1. Алгоритм призначення ентерального харчування значно недоношеним новонародженим у стаціонарі



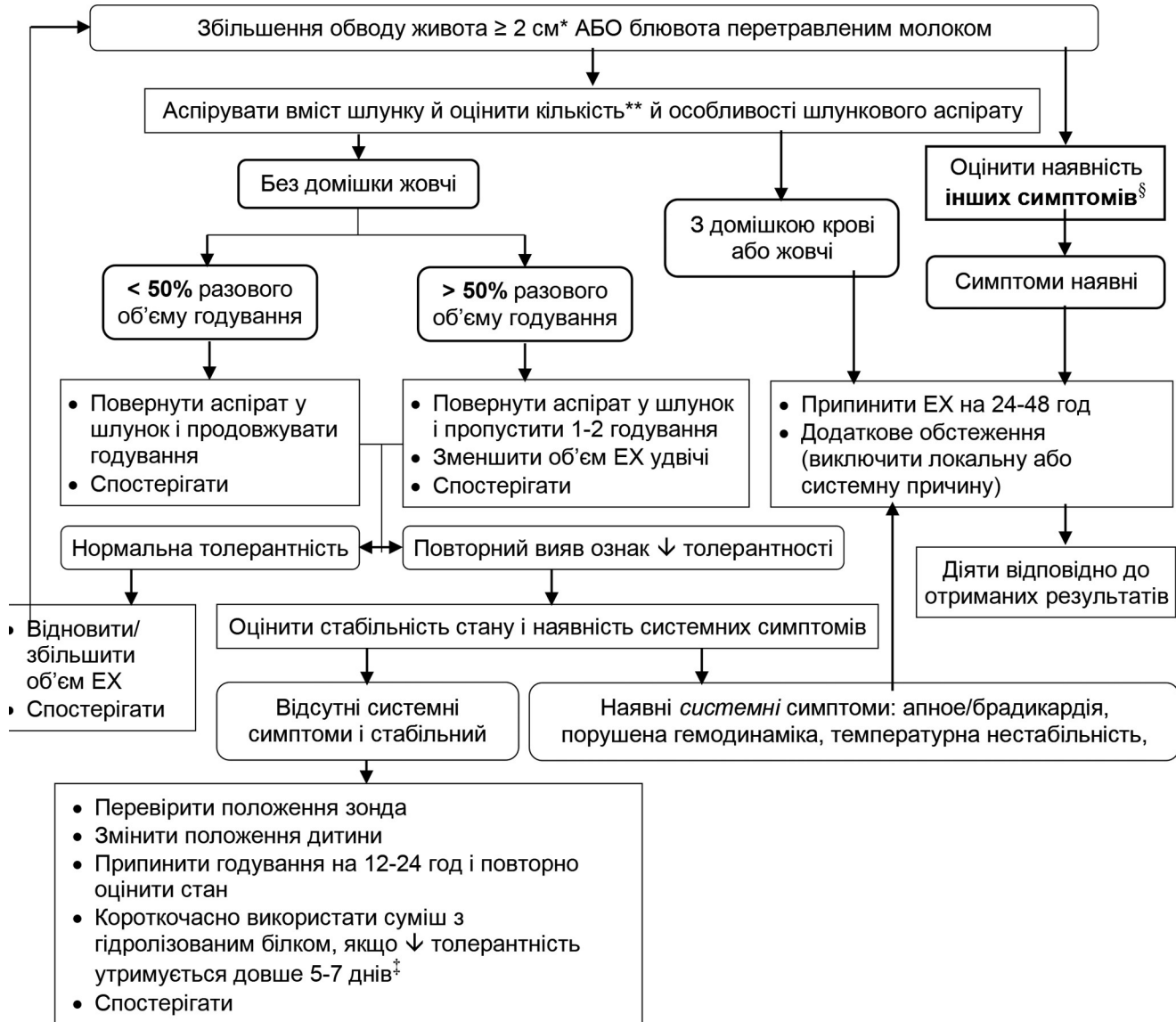
Примітка: * -Зазначено орієнтовний скоригований вік (СВ) дитини; ГМ – грудне молоко; ГВ – гестаційний вік; ПЕХ – парентеральне харчування; МЕХ – мінімальне ентеральне харчування; ЕХ – ентеральне харчування; ВВ – внутрішньовенний; ШВ – штучне вигодовування.

4.2. Вибір початкового методу годування залежно від гестаційного віку дитини



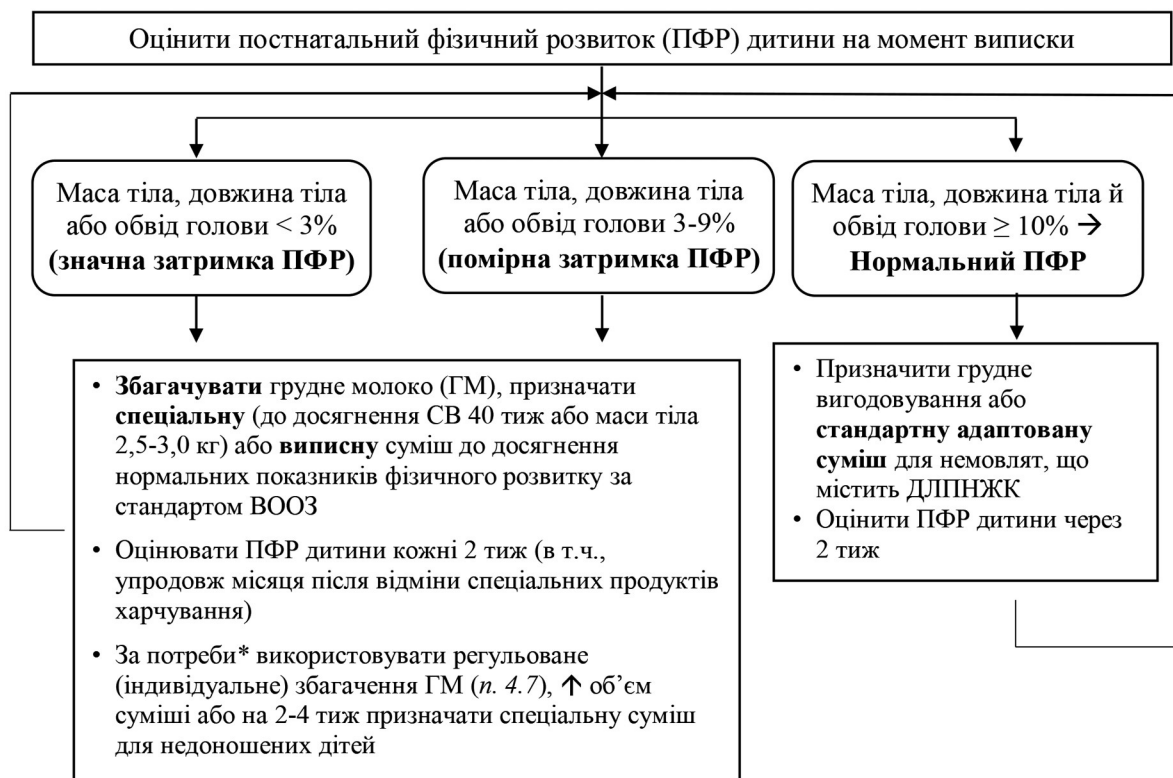
Примітка: ** Стандартна адаптована суміш за показаннями; ** Годування з пляшечки, чашки або через зонд; ЕХ – ентеральне харчування; ПЕХ – парентеральне харчування; МЕХ – мінімальне ентеральне харчування.

4.3. Алгоритм надання допомоги дитині зі зниженою толерантністю до ЕХ



Примітка: * - у дітей на неінвазивній дихальній підтримці збільшення обводу живота може не бути об'єктивною ознакою зниженої толерантності; ** - об'єм шлункового аспірату до 2 мл на етапі мінімального і початкового ЕХ у зростаючому об'ємі не вважається «залишком» і є НОРМАЛЬНИМ незалежно від маси тіла і терміну гестації дитини; ненормальним вважається залишок > 5 мл/кг або > 50% від об'єму попереднього годування (який з них буде більшим); § - інші симптоми: зміна кольору/напруження/болючість передньої черевної стінки, ілеус, кров у випорожненнях, відсутня перистальтика ± системні симптоми; † - поява або підсилення дихальних розладів (ДР); ‡ - у випадках значного і тривалого зниження толерантності до ЕХ незважаючи на всі зазначені заходи, рекомендується використання амінокислотної суміші з повним гідролізом білка; ЕХ – ентеральне харчування.

4.5. Алгоритм призначення харчування недоношеним новонародженим з терміном гестації менше 34 тиж після виписки зі стаціонару



Примітка: * – знижений рівень сечовини у крові (додаток 4), відсутність або недостатня позитивна динаміка маси. ДЛПНЖК – довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти.

4.6. Харчові потреби значно недоношених новонароджених

Харчові потреби передчасно народжених немовлят розраховують, беручи до уваги результати визначення відповідних показників у плодів різного терміну гестації, а також особливостей кишкової абсорбції основних нутрієнтів (додаток 1).

Потреби у рідині є важливим показником, від якого залежить повний добовий об'єм харчування недоношеної дитини. 135 мл/кг визначають мінімальну добову потребу немовляти, яке перебуває на ентеральному харчуванні; а 200 мл/кг відповідають верхній межі. У разі вигодовування ЗГМ або стандартною адаптованою сумішшю для немовлят рекомендований добовий об'єм харчування становить 150-180 мл/кг. Використання спеціальної суміші для передчасно народжених немовлят дозволяє забезпечувати підвищені харчові потреби за умови споживання мінімального об'єму рідини ентерально.

Забезпечення енергією. Мінімальна потреба дитини з дуже малою масою в енергії протягом першого тижня життя становить 70-80 ккал/кг/добу. Цей показник збільшується до 110-135 ккал/кг/добу у період досягнення СВ 38 тиж або маси тіла 2000 г (період стабілізації), після чого зменшується до 100-120 ккал/кг/добу. Немовлята, замалі до терміну гестації, потребують більше енергії (у межах зазначеного діапазону), ніж діти з нормальним внутрішньоутробним розвитком. За умови досягнення величини співвідношення між білками і калоріями > 3-3,6 г білка/100 ккал для фізіологічного збільшення «пісної» маси тіла дитини може бути достатнім споживання > 100 ккал/добу. Щоденне споживання приблизно 120-140 ккал/кг вважається ідеальним для задоволення метаболічних потреб здорових недоношених дітей і забезпечення темпів росту, що відповідають внутрішньоутробним. Споживання будь-якою передчасно народженою дитиною > 140 ккал/добу може спричинювати утворення надлишкової жирової тканини, а тому не рекомендується.

Забезпечення білками. Емпіричні дані свідчать, що досягнути внутрішньоутробних темпів росту можна за умови споживання щонайменше 3 г/кг/добу білків, причому, збільшення маси дитини продовжує прямо пропорційно залежати від рівня споживання білків до досягнення

показника 4,5 г/кг. Збільшення маси тіла за рахунок підвищеного забезпечення калоріями (рівень споживання білків < 3-3,5 г/кг/добу) супроводжується патологічним формуванням жирової тканини, чого не буває під час внутрішньоутробного розвитку. Враховуючи наявність дефіциту білків практично у всіх найменших недоношених немовлят на момент досягнення повного об'єму ентерального харчування, відповідні потреби можуть становити 4-4,5 г/кг/добу (додаток 1). Після досягнення дитиною СВ 38 тиж або маси тіла 2000 г потреба в білках зменшується приблизно до 2 г/кг/добу.

Забезпечення жирами. Мінімальне харчове забезпечення жирами рекомендується на рівні 4,8 г/кг/добу. Верхня межа споживання жирів - на рівні 6,0 г/100 ккал (54% енергії) і 5,7 г/100 ккал (51% енергії), які є подібними до максимального рівня споживання у разі вигодовування грудним молоком. Хоча деяким немовлятам з обмеженим споживанням рідини та їжі для забезпечення потреб в енергії може бути необхідним споживання більшої кількості жиру, для більшості недоношених дітей відповідна норма споживання жирів становить від 4,8 до 6,6 г/кг/добу або від 4,4 до 6,0 г/100 ккал (40-55% енергії). Вміст середньоланцюгових тригліцеридів в молочних сумішах для недоношених дітей, якщо вони додаються, має становити до 40% від загального вмісту жиру.

Забезпечення вуглеводами. Рекомендований максимальний вміст вуглеводів у суміші для недоношених дітей (глюкоза або еквівалентні в харчовому значенні ди-, оліго- і полісахариди) становить 12,0 г/100 ккал. Мінімальну норму споживання вуглеводів визначають з урахуванням енергетичних потреб мозку й інших глюкозо-залежних органів, а також необхідності звести до мінімуму незворотні втрати білка й азоту шляхом обмеження глюконеогенезу і запобігання кетозу. Мінімальний рекомендований вміст вуглеводів у молочних сумішах для недоношених дітей становить 10,5 г/100 ккал (глюкоза або еквівалентні в харчовому значенні ди-, оліго- або полісахариди).

4.7. Продукти ентерального харчування значно недоношених немовлят

4.7.1. Зціджене грудне молоко

Усіх матерів, які народили передчасно, потрібно консультиувати і підтримувати у бажанні і зусиллях зціджувати власне молоко, щоби годувати свою дитину. Допомогти вирішити це завдання може консультант з грудного вигодовування. Зціджування слід розпочинати якомога скоріше після пологів, щоби забезпечити можливість почати годування немовляти молозивом. Пізніше зціджувати молоко потрібно кожні 2-3 години, що дозволить годувати дитину виключно грудним молоком і сприятиме підтриманню лактації.

Зціджування молока потрібно здійснювати відповідно до рекомендацій, викладених у Протоколі медичного догляду за здоровою новонародженою дитиною. Сучасні вимоги до зберігання і використання зцідженого грудного молока представлено в алгоритмі п. 4.4.

Замороження зменшує кількість вірусів у ГМ, проте не знищує їх повністю. Знезараження ГМ за допомогою тривалої (62,5 °С протягом 30 хв) або короткочасної (72 °С протягом 5-10 с) пастеризації, знищує віруси, проте також руйнує біологічно активні речовини і нутрієнти, наявні в молоці.

Для рутинного харчування всіх недоношених немовлят потрібно надавати перевагу нативному материнському молоку.

4.7.2. Спеціальні суміші для недоношених (маловагових) немовлят (додаток 3)

Грудне молоко є пріоритетним продуктом харчування для передчасно народжених дітей, однак, якщо грудного молока не вистачає або його використання є неможливим з будь-яких причин, призначення значно недоношеній дитині (термін гестації менше 34 тиж і/або маса тіла при народженні менше 1750 г) спеціальної суміші для недоношених (маловагових) немовлят є єдиною належною опцією харчування у стаціонарі.

Спеціальні суміші для недоношених (маловагових) немовлят за своїм складом відповідають харчовим потребам, насамперед, значно недоношених дітей, містять більше калорій, білка, мінералів і вітамінів порівняно з грудним молоком або стандартною адаптованою сумішшю для немовлят, а також збагачені додатковими біологічно активними компонентами (додаток 3).

Можливим є використання білкового збагачувача, щоби збільшити вміст білка у суміші і забезпечити відповідні потреби дитини.

Спеціальні суміші для недоношених (маловагових) немовлят використовують переважно у

стаціонарі. У харчуванні недоношених і маловагових немовлят у стаціонарі з міркувань мікробіологічної безпеки пріоритет потрібно надавати стерильним рідким і готовим до використання сумішам промислового виробництва. Вдома використовують порошкові суміші із суворим дотриманням необхідних вимог їх приготування.

Показанням для призначення порошкової суміші такого типу після виписки дитини додому може бути затримка ПФР, яка не коригується іншими харчовими утрочаннями (алгоритм п. 4.5). За наявності показань (стійка значна затримка ПФР, незважаючи на годування виписною сумішшю [п. 4.7.3]), годування сумішшю такого типу може продовжуватись після виписки значно недоношеної дитини додому до досягнення нею СВ 40 тиж або маси тіла 2,5-3,0 кг.

4.7.3. Виписні (збагачені) суміші для недоношених (маловагових) немовлят (додаток 3)

Виписні (збагачені) суміші призначені для штучного харчування недоношених (маловагових) немовлят з підвищеними харчовими потребами (насамперед, значно недоношених дітей із затримкою ПФР) після виписки зі стаціонару (алгоритм п. 4.5). Водночас, вищі, ніж у доношених дітей, харчові потреби зберігаються після виписки зі стаціонару у більшості передчасно народжених дітей (додаток 1).

Виписні (збагачені) суміші переважно використовують в амбулаторних умовах для вигодування недоношених (маловагових) немовлят із затримкою ПФР (алгоритм п. 4.5). Проте, за наявності показань (забезпечення індивідуальних харчових потреб, затримка ПФР) їх можна призначати і в стаціонарі. Зокрема, якщо є потреба використати таку суміш після виписки дитини додому, доцільно розпочати її призначення в стаціонарі.

4.7.4. Елементні суміші з повним гідролізом білка

Елементна суміш не має алергенних властивостей оскільки містить 100% вільних замісних і незамінних амінокислот. До її складу також входять жири, які легко засвоюються, вуглеводи, вітаміни і мінерали. У суміші немає білків коров'ячого молока, глютену, лактози, фруктози, сахарози. Вона є лікувальним продуктом харчування з доведеною ефективністю у терапії важких форм алергії у немовлят. Однак, доказів ефективності і безпечності цього типу сумішей для значно недоношених немовлят зі зниженою толерантністю до ентерального харчування (ЕХ) недостатньо.

Потребу використати цей продукт харчування слід мати на увазі в нестандартних ситуаціях тривало зниженої толерантності до ЕХ (алгоритм п. 4.3). Елементна суміш має важливі обмеження стосовно забезпечення підвищених харчових потреб значно недоношених новонароджених, особливо в білках, натрію і кальцію. У разі тривалого (довше 1-2 тиж) використання виключно цього продукту харчування у дітей, народжених з терміном гестації менше 34 тиж і масою тіла менше 1750 г, слід додатково призначати щонайменше 2 ммоль/кг/добу натрію, 1,5 ммоль/кг/добу кальцію, 1 ммоль/кг/добу фосфату та залізо.

4.8. Збагачення грудного молока

Рекомендується збагачувати ГМ для всіх немовлят, які народились при терміні гестації менше 32 тиж, і за додатковими показаннями – для дітей з терміном гестації 32-36 тиж. Збагачення здійснюють, додаючи до ГМ спеціальний збагачувач, білкову добавку або порошок спеціальної суміші для недоношених немовлят.

Доведено ефективність і безпеку використання у недоношених дітей і стандартного мультикомпонентного збагачувача (забезпечує додаткове споживання енергії, білка, мінералів, вітамінів тощо), і білкової добавки (містить переважно білок), за допомогою якої за потреби можна додатково підвищити вміст білка у вже збагаченому стандартним чином молоці або спеціальній суміші (додаток 3). Необхідність додаткового збагачення молока або суміші білком визначається високою харчовою потребою екстремально недоношених немовлят в білках (додаток 1).

Збагачення ГМ додаванням порошку спеціальної суміші для недоношених немовлят передбачає проведення додаткових розрахунків кінцевого вмісту основних нутрієнтів у збагаченому ГМ з використанням даних, наведених у додатках 1-3. Стандартно додають 4 г суміші на 100 мл молока. Враховуючи незбалансованість і невідповідність складу суміші для збагачення ГМ, застосування цього методу за наявності спеціальних збагачувачів ГМ не рекомендується. Альтернативою може бути заміна 1-2 годувань ГМ на годування спеціальною сумішшю.

Додавання до грудного молока стандартної рекомендованої кількості мультикомпонентного збагачувача збільшує вміст білка, у середньому, на 0,9-1,1 г/100 мл молока залежно від збагачу-

вача, який використовується (додаток 3). Проте, цієї кількості білка, як правило, недостатньо, щоб забезпечити потреби значно недоношених дітей після 1-2 тиж лактації. З «фізіологічним» зменшенням концентрації білка у ГМ протягом лактації споживання білка зі стандартно збагаченим ГМ стає все більш неадекватним, що вважають однією з основних причин затримки ПФР. Забезпечення потреби в білках ускладнюється не лише непостійністю, але й відмінностями складу грудного молока у різних жінок.

Необхідного рівня споживання білка значно недоношеною дитиною можна досягнути, визначивши і відповідно скоригувавши його вміст у ГМ, так зване, «цільове збагачення», яке є ефективним, щоби забезпечити адекватне споживання й уникнути введення надмірної нутрієнтів, але є непрактичним, оскільки вимагає наявності спеціального обладнання, що суттєво обмежує його використання.

Іншим методом досягнення потрібного рівня споживання білка є «регульоване збагачення» ГМ. Суть цього методу полягає у покроковому додаванні до стандартно збагаченого ГМ білкового або мультикомпонентного збагачувача з моніторингом концентрації азоту сечовини у крові, щоб уникнути надмірного споживання білка. 0,5 г білкової добавки або додатковий пакетик збагачувача призначають, якщо рівень сечовини в крові є менше, ніж 3,21 ммоль/л. Регульоване збагачення ГМ з використанням білкової добавки є оптимальним, оскільки дозволяє уникнути надмірного споживання інших нутрієнтів. Регульоване збагачення також є ефективним у підвищенні рівня споживання білка і забезпеченні кращого фізичного розвитку значно недоношених немовлят.

Білкову добавку рекомендується застосовувати, починаючи з 3 тижня життя.

Теоретична небезпека, пов'язана з використанням збагачувачів, - зниження толерантності до збагаченого продукту, підвищення його осмоляльності, а відповідно і підвищення ризику НЕК, хоча останнє не доведено. Саме тому збагачення здійснюють поступово (додаток 4).

Існують теоретичні рекомендації застосовувати збагачувачі до досягнення добового об'єму харчування 100 мл, однак, більше досліджень потрібно, щоб підтвердити безпеку такої клінічної практики. Сучасні рекомендації передбачають початок збагачення після досягнення добового об'єму ЕХ 50 мл/кг.

Технічні вимоги до збагачення грудного молока описано у додатку 4.

4.9. Оптимізація переходу до годування через рот

Щоб полегшити перехід від годування через зонд до орального годування в оптимальні терміни, доцільно постійно оцінювати відповідну готовність дитини, використовуючи нехарчове смоктання (п. 4.9.1).

Можливість переходу до годування через рот ґрунтується також на стані здоров'я недоношеної дитини і рівня фізіологічної зрілості. Різні методи можуть полегшити цей процес (табл. 4.1). Перехід потрібно здійснювати, орієнтуючись, насамперед, на фізіологічну спроможність дитини їсти через рот незалежно від маси тіла і віку. Якщо стан дитини є стабільним, на що вказує відсутність ознак стійкої фізіологічної декомпенсації (наприклад, брадикардії або десатурації під час маніпуляцій, догляду тощо), вона здатна самостійно підтримувати прохідність дихальних шляхів, не маючи надлишку секрету, і демонструє здатність смоктати, її прикладання до грудей до початку годування з пляшечки може допомогти досягнути успіху з грудним вигодовуванням. Не потрібно перевіряти здатність такої недоношеної дитини смоктати з пляшечки перед прикладанням до грудей – грудне годування, насправді, може допомогти підтримати кращу стабільність показників оксигенації дитини завдяки меншій кількості апное під час годування. Однак, потрібно враховувати, що під час грудного годування немовля з'їсть менший об'єм молока за одиницю часу.

4.9.1. Нехарчове смоктання

Термін «нехарчове смоктання» означає наявність у немовляти специфічної смоктальної активності, яка не супроводжується надходженням потрібної (звичайної) кількості молока у травний канал і відповідною реалізацією харчової функції. «Нехарчове» смоктання відрізняється від «харчового» за зовнішніми ознаками і функціонально. В контексті недоношених дітей цей термін частіше використовують, щоб описати смоктальні «вправи», переважно за допомогою соски, у дитини, яка не може самостійно харчуватися через рот.

Нехарчове грудне вигодовування (яке також називають «сухим» або «рекреаційним» грудним годуванням) дозволяє матері і дитині практикувати прикладання до грудей до початку

дійсного грудного вигодовування. Перше ніж прикласти немовля, мати зціджує груди. У деяких випадках дитину, прикладену до грудей, одночасно годують через зонд. Поступово мати зціджує менше молока, отже немовля починає отримувати його під час ссання грудей і відповідно пристосовується до більшого потоку молока. Нехарчове грудне вигодовування може бути альтернативою фактичному грудному вигодовуванню у початковий період адаптації в немовлят з дуже малою масою тіла при народженні, які можуть недостатньо збільшувати або втрачати масу, якщо розпочати дійне грудне вигодовування перше, ніж вони будуть повністю готові до цього. Нехарчове грудне вигодовування може також стимулювати лактацію і допомагати матері підтримувати емоційну стабільність. Нехарчове смоктання в поєднанні з додатковою оральною стимуляцією сприяє кращому формуванню відповідних навичок у дитини і зменшує тривалість госпіталізації. В одному з досліджень, в якому застосовували сенсорно-моторно-оральну стимуляцію і нехарчове смоктання, немовлят на 8 днів раніше починали годувати через рот, а також на 10 днів скоріше виписували з лікарні.

Таблиця 4.1

Стратегії вирішення проблем під час переходу до орального годування недоношених немовлят

Проблема	Втручання або стратегія вирішення проблеми
Клінічна нестабільність стану під час годування	Індивідуальний підхід до годування з урахуванням реакції дитини Використання соски з мінімальним отвором (сповільнення потоку молока) Штучні перерви під час годування
Утруднені фіксація або підтримання герметичного контакту із соском	Використання накладок для сосків Належна підтримка голови і забезпечення правильного положення дитини під час годування
Дезорганізація ссання, ковтання і дихання	Індивідуальний підхід до годування з урахуванням реакції дитини Сповивання немовляти у правильному положенні (незначне згинання тулуба з приведенням рук під підборіддя), щоб сприяти координації ссання-ковтання-дихання Штучні перерви під час годування
Недостатня фіксація соска, відсутнє або слабе ссання в недоношеній дитини із затримкою психомоторного розвитку	Підтримка підборіддя Підтримка щоки Використання спеціальних систем для годування дітей з дефектом піднебіння
Недостатня «витримка» дитини під час годування	Дотримання режиму годувань з обмеженням тривалості годування Обмеження стимуляції, маніпуляцій з догляду у перервах між годуваннями Годування «на вимогу» (з догодовуванням за потребою) Сповивання немовляти у правильному положенні (незначне згинання тулуба з приведенням рук під підборіддя), щоби сприяти зосередженню уваги дитини на годуванні Індивідуальний підхід до годування з урахуванням реакції дитини Штучні перерви під час годування

Смоктання пустушки може також поліпшувати фізіологічну стабільність і харчування недоношених новонароджених. Смоктання пустушки під час годування через зонд може заохочувати дитину розвивати «смоктальну» поведінку і бути заспокійливим. Застосування нехарчового смоктання перед початком годування через соску може також сприяти позитивній зміні «харчової поведінки» дитини і кращій стабільності фізіологічних функцій під час годування. Спостереження за нехарчовим смоктанням дитини можна також використовувати для оцінки її готовності до годування через рот. З поліпшенням якості нехарчового смоктання його епізоди стають регулярнішими і тривалішими з кращою координацією смоктальних рухів. Нехарчове смоктання також може допомогти визначити немовлят з потенційними проблемами переходу на харчування через рот, однак, є лише частиною комплексу оцінювальних методів і зусиль, спрямованих на підвищення стабільності стану дитини і переходу до ефективного годування її через рот.

4.9.2. Полегшення прикладання до грудей

Процес переходу від годування через зонд до годування через рот може бути проблемою

для матерів і їх немовлят, особливо з точки зору ефективного прикладання дитини до грудей. У деяких випадках грудне вигодовування не є проблемою, тому що грудні соски можуть «адаптуватися» до розміру рота кожної дитини. Тим не менше, для багатьох недоношених немовлят висмоктування грудей може бути складним завданням, оскільки вимагає більшої координації роботи щік і губ, ніж штучне годування. З точки зору оральної моторної кінетики грудне вигодовування є значно активнішим процесом, ніж годування із пляшечки, тому що дитина повинна захоплювати сосок і стискати певні ділянки грудної залози, щоб забезпечити відтік молока.

Неможливість підтримувати ефективне захоплення соска може свідчити про створення недостатнього від'ємного тиску смоктання. Одним з можливих вирішень цієї проблеми є використання спеціальних накладок для сосків. В результаті ефективніше створюється від'ємний смоктальний тиск і підвищується доступність молока в накладці. Накладки допомагають немовляті підтримати потрібний тиск смоктання, поки воно не з'їсть адекватну кількість молока. Таким чином вони ефективно збільшують надходження молока і подовжують тривалість грудного вигодовування. Особливо ефективними вважають нові надтонкі силіконові накладки. Після формування навичок смоктання використання цих засобів поступово припиняють.

З точки зору пошуку оптимального положення для ефективного грудного вигодовування недоношеної дитини особливо важливою є підтримка голови. У традиційно рекомендованих положеннях дитині може бути складно утримувати сосок через слабкість мускулатури шиї. Спеціальні положення, в яких мати тримає голову немовляти своєю рукою близько до грудей, можуть допомогти забезпечити ефективне грудне вигодовування.

4.9.3. Використання спеціальних додаткових методів годування

Немовлят, які мають особливі потреби, можна годувати, використовуючи спеціальні методи. Для деяких матерів і немовлят це може полегшити перехід від годування через зонд до орального харчування. Один з таких методів передбачає годування дитини через трубку, прикріплену до грудної залози так, щоб її кінчик закінчувався біля соска. Хоча системи такого типу допомагають немовляті опанувати техніку смоктання, можуть виникати проблеми з їх використанням й обробкою. Пальцеве годування або годування дитини невеликою кількістю молока через маленьку трубку, зафіксовану на пальці матері або медсестри, також може допомогти перейти до годування дуже маленьких або вразливих дітей через рот. Може вимагати корекції швидкість потоку молока (суміші), щоб захистити дихальні шляхи дитини під час годування. Цього можна досягнути, використовуючи соску з малим отвором або періодичне годування. Стратегії періодичного годування можуть поліпшити безпеку використання пляшки, коли потік молока занадто великий. Тимчасово припинити годування можна, видаливши або нахиливши пляшку, щоби блокувати потік молока після певної кількості смоктальних рухів або у відповідь на зміни поведінки немовляти.

Використання сосок з малим отвором може сприяти виникненню пауз під час смоктання немовляти, але також може призводити до швидкої втоми і зменшення кількості спожитого молока (суміші). Щоб поліпшити координацію смоктання-ковтання-дихання під час годування грудьми, матері можуть періодично видаляти сосок з рота немовляти, щоб забезпечити останньому можливість вільно дихати. Щоб збільшити потік молока до рота немовляти, часто використовують також підтримку щоки і щелепи, проте, це треба робити обережно, тому що дитина може бути надто незрілою, щоби проковтнути більшу кількість молока. Як правило, підтримувати щоку і щелепу слід тільки тоді, коли немовля інакше нездатне самостійно висмоктати адекватну кількість молока, як це роблять, наприклад, за наявності «вовчої пащі» або значної м'язової гіпотонії. Сповивання на час годування підтримує загальну фізичну організацію, зменшуючи зовнішні рухи і концентруючи увагу дитини на годуванні. Режим годування недоношених дітей має бути індивідуальним і залежати від поведінки і реакції дитини на годування. Зокрема, потрібно уважно стежити за появою явних або прихованих ознак стресу і відповідно коригувати або зупиняти годування.

V. РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

На момент затвердження цього уніфікованого клінічного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) (ЛПМД (КМП)) необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, які включаються до ЛПМД (КМП), та відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій Міністерством охорони здоров'я України. Державний реєстр лікарських засобів України знаходиться за електронною адресою <http://www.drlz.com.ua/>.

1. Вимоги для установ, які надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу (стаціонарну перинатальну допомогу I рівня)

1.1. Кадрові ресурси

1. Лікар-педіатр-неонатолог, який має сертифікат і пройшов післядипломну підготовку з неонатології відповідно до чинних вимог або лікар-педіатр, який має сертифікат і пройшов післядипломну підготовку відповідно до чинних вимог.

2. Медична сестра відділення новонароджених.

1.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення

1. Ваги електронні медичні для немовлят, ростомір для немовлят, сантиметрові стрічки.

2. Молоковідсмоктувач.

3. Пляшечки, чашки (ложки), соски індивідуального використання.

4. Неонатальний стетофонендоскоп.

5. Пульсоксиметр з набором неонатальних датчиків.

6. Одноразові стерильні шлункові зонди 6-8F.

7. Шприци об'ємом 2-5-10 мл.

Продукти дитячого харчування

1. Стандартна адаптована молочна суміш для немовлят.

2. Спеціальна молочна суміш для недоношених (маловагових) немовлят.

2. Вимоги для установ, які надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу (стаціонарну перинатальну допомогу II рівня)

2.1. Кадрові ресурси

1. Лікар-педіатр-неонатолог, який має сертифікат і пройшов післядипломну підготовку з неонатології відповідно до чинних вимог.

2. Медична сестра відділення інтенсивної терапії новонароджених або неонатального відділення.

2.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення

1. Ваги електронні медичні та ростомір для немовлят, сантиметрові стрічки.

2. Молоковідсмоктувач.

3. Пляшечки, чашки (ложки), соски індивідуального використання.

4. Ваги електронні лабораторні для зважування порошку збагачувача

5. Неонатальний стетофонендоскоп.

6. Пульсоксиметр з набором неонатальних датчиків.

7. Електронний тонометр з набором манжет для новонароджених.

8. Одноразові стерильні шлункові зонди 6-8F.

9. Шприци об'ємом 2-5-10 мл.

10. Інфузійна помпа з набором одноразових стерильних інфузійних трубок.

Продукти дитячого харчування

1. Спеціальна молочна суміш для недоношених (маловагових) немовлят.

2. Стандартна адаптована молочна суміш для немовлят.

3. Мультикомпонентний збагачувач грудного молока.

4. Білкова добавка.

5. Виписна (збагачена) суміш для недоношених (маловагових) немовлят.

Лікарські засоби

1. Препарат заліза для немовлят для внутрішнього прийому (рідка форма).
2. Розчин холекальциферолу для немовлят для внутрішнього прийому.
3. Вимоги для установ, які надають амбулаторну вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу
- 3.1. Кадрові ресурси

1. Лікар-педіатр-неонатолог катамнестичного кабінету, який має сертифікат і пройшов післядипломну підготовку відповідно до чинних вимог (для всіх дітей з терміном гестації менше 32 тиж).
2. Лікар-педіатр, який має сертифікат і пройшов післядипломну підготовку відповідно до чинних вимог.
3. Логопед (для всіх дітей з терміном гестації менше 32 тиж).
4. Медична сестра дитячого відділення

3.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення

1. Ваги медичні та ростомір для немовлят, сантиметрові стрічки.
2. Педіатричний стетофонендоскоп.

Продукти дитячого харчування

1. Стандартна адаптована молочна суміш для немовлят.
2. Мультикомпонентний збагачувач грудного молока.
3. Білкова добавка.
4. Виписна (збагачена) суміш для недоношених (маловагових) немовлят.

Лікарські засоби

1. Препарат заліза для немовлят для внутрішнього прийому (рідка форма).
2. Розчин холекальциферолу для немовлят для внутрішнього прийому.
4. Вимоги для установ, які надають третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу (стаціонарну перинатальну допомогу III рівня)

4.1. Кадрові ресурси

1. Лікар-педіатр-неонатолог, який має сертифікат і пройшов післядипломну підготовку з неонатології відповідно до чинних вимог.
2. Медична сестра відділення інтенсивної терапії новонароджених і відділення виходжування (патології) недоношених новонароджених
3. Консультант з лактації
4. Психолог

4.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення

1. Ваги електронні медичні для немовлят, ростомір для немовлят, сантиметрові стрічки.
2. Молоковідсмоктувач(і).
3. Пляшечки, чашки (ложки), соски індивідуального використання, спеціальні соски, накладки для сосків.
4. Ваги електронні лабораторні для зважування порошку збагачувача
5. Неонатальний стетофонендоскоп.
6. Пульсоксиметр з набором неонатальних датчиків.
7. Електронний тонометр з набором манжет для новонароджених.
8. Одноразові стерильні шлункові зонди 6-8F.
9. Шприци об'ємом 2-5-10 мл.
10. Інфузійна помпа з набором одноразових стерильних інфузійних трубок.
11. Лабораторне обладнання (визначення вмісту сечовини, феритину, активності лужної фосфатази у сироватці крові тощо).

Продукти дитячого харчування

1. Спеціальна молочна суміш для недоношених (маловагових) немовлят.
2. Мультикомпонентний збагачувач грудного молока.
3. Білкова добавка.
4. Виписна (збагачена) суміш для недоношених (маловагових) немовлят.

5. Елементна (амінокислотна) суміш для немовлят (бажано).

6. Стандартна адаптована молочна суміш для немовлят.

Лікарські засоби

1. Препарат заліза для немовлят для внутрішнього прийому (рідка форма).

2. Розчин холекальциферолу для немовлят для внутрішнього прийому.

VI. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

6.1. Джерела медичної інформації, які використовуються для обчислення індикаторів якості:

Форма 097/о - Медична карта новонародженого (Форма 097/о), затверджена наказом МОЗ України від 21 січня 2016 року № 29 «Про внесення змін до первинних облікових форм та інструкцій щодо їх заповнення», зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 12 лютого 2016 року за № 230/28360.

Форма 003/о – Медична карта стаціонарного хворого (Форма 003/о), затверджена наказом МОЗ України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974.

Форма 112/о – Історія розвитку дитини (Форма 112/о), затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 липня 2014 року № 527 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності», зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 року за № 959/25736.

6.2. Перелік індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність локального протоколу ентерального харчування недоношених немовлят в закладі охорони здоров'я.

2. Відсоток недоношених дітей масою < 1500 г та/або терміном гестації < 32 тиж., мінімальне ентеральне харчування яких розпочато не пізніше 2 доби життя.

3. Відсоток недоношених немовлят, які отримали своєчасне призначення препаратів заліза та/або холекальциферолу.

4. Відсоток немовлят з масою тіла при народженні менше 1500 г та/або терміном гестації < 32 тиж., які пройшли належний моніторинг фізичного розвитку.

5. Відсоток передчасно народжених дітей, які отримували грудне вигодовування на момент виписки і в скоригованому віці 3 і 6 міс.

6. Відсоток дітей зі встановленою затримкою постнатального фізичного розвитку, яким призначалися спеціальні продукти харчування до та після виписки зі стаціонару.

6.3. Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

6.3.1. А. Наявність локального протоколу ентерального харчування недоношених немовлят в закладі охорони здоров'я.

Б. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят».

В. Зауваження щодо інтерпретації й аналізу індикатора

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження ЛПМД у регіоні. Якість проведення ентерального харчування пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги недоношеним новонародженим вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД в закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора:

2017 рік – 90%;

2018 рік та подальший період – 100%.

Г. Інструкція з обчислення індикатора

а) організація, яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони

здоров'я місцевих державних адміністрацій;

б) дані надаються керівниками закладів охорони здоров'я, які надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу новонародженим, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій;

в) дані надсилаються поштою, в тому числі електронною поштою;

г) метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки;

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від керівників закладів охорони здоров'я, які надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу новонародженим, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника;

г) чисельник індикатора складає загальну кількість закладів охорони здоров'я, які надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу новонародженим, підлеглих структурним підрозділам з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, для яких задокументований факт наявності ЛПМД ентерального харчування недоношених новонароджених (наданий примірник ЛПМД).

Джерелом інформації є ЛПМД, наданий закладом;

д) знаменник індикатора складає загальну кількість закладів охорони здоров'я, які надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу новонародженим, підлеглих структурним підрозділам з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій; джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість закладів охорони здоров'я, які надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу новонародженим;

е) значення індикатора наводять у відсотках.

6.3.2. А. Відсоток недоношених дітей масою < 1500 г та/або терміном гестації < 32 тиж., мінімальне ентеральне харчування яких розпочато не пізніше 2 доби життя.

Б. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят».

В. Зауваження щодо інтерпретації й аналізу індикатора

Даний індикатор характеризує організаційний аспект проведення своєчасного початку ентерального годування та якості надання медичної допомоги недоношеним новонародженим з масою < 1500 г (< 32 тиж) у закладах охорони здоров'я, які надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу новонародженим. Якість виконання посадових інструкцій працівниками, відповідність проведення технік ентерального харчування згідно вимогам ЛПМД у кожному індивідуальному випадку, відповідність ЛПМД чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД в закладах охорони здоров'я. Аналіз індикатора дозволить виявити проблеми, пов'язані з недоліками акушерської допомоги, якості навчання медичного персоналу (правильна оцінка стану новонародженого, ефективна початкова допомога) та дотримання вимог локального протоколу; моніторинг.

Бажаний рівень значення індикатора:

2017 рік – $\geq 70\%$;

2018 рік та подальший період – $\geq 90\%$.

Г. Інструкція з обчислення індикатора

а) організація, яка має обчислювати індикатор: заклад охорони здоров'я;

б) керівник отримує дані від завідувачів відповідних неонатальних підрозділів даного закладу охорони здоров'я,;

в) дані надаються усно/письмово, в тому числі електронною поштою;

г) метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки;

Індикатор обчислюється керівниками закладів охорони здоров'я після надходження інформації від усіх завідувачів неонатальних відділень. Значення індикатора обчислюють як відношення чисельника до знаменника.

г) Чисельник індикатора складає кількість новонароджених масою < 1500 г (< 32 тиж), яких почали годувати в перші 2 доби життя.

Джерелом інформації є:

- форма первинної облікової документації № 097/о;

- форма первинної облікової документації № 003/о;

д) Знаменник індикатора складає загальна кількість новонароджених масою < 1500 г і/або < 32 тиж, які прожили довше 2 днів життя.

Джерелом інформації є:

- форма первинної облікової документації № 097/о;

- форма первинної облікової документації № 003/о;

е) Значення індикатора наводять у відсотках.

6.3.3. А. Відсоток недоношених немовлят, які отримали своєчасне призначення препаратів заліза та/або холекальциферолу.

Б. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят».

В. Зауваження щодо інтерпретації й аналізу індикатора

Даний індикатор характеризує організаційний аспект надання медичної допомоги недоношеним новонародженим. Аналіз індикатора дозволить виявити проблеми, пов'язані з несвоєчасною профілактикою дефіциту заліза та/або холекальциферолу, недоліки навчання медичного персоналу, консультування батьків, недотримання вимог ЛПМД на підставі УПМД; моніторинг.

Бажаний рівень значення індикатора:

2017 рік – 100%;

2018 рік та подальший період – 100%.

Г. Інструкція з обчислення індикатора

а) організація, яка має обчислювати індикатор: заклад охорони здоров'я;

б) керівник отримує дані від завідувачів відповідних неонатальних та амбулаторних підрозділів даного закладу охорони здоров'я;

в) дані надаються усно/письмово, в тому числі електронною поштою;

г) метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки;

Індикатор обчислюється керівниками закладів охорони здоров'я після надходження інформації від усіх завідувачів. Значення індикатора обчислюють як відношення чисельника до знаменника.

г) Чисельник індикатора складає кількість недоношених дітей, яким своєчасно призначали препарати заліза і холекальциферол відповідно до рекомендацій цього протоколу.

Джерелом інформації є:

- форма первинної облікової документації № 097/о;

- форма первинної облікової документації № 003/о;

- форма облікової статистичної документації № 112/о.

д) Знаменник індикатора складає загальна кількість недоношених дітей, які потребували призначення препаратів заліза та/або холекальциферол.

Джерелом інформації є:

- форма первинної облікової документації № 097/о;

- форма первинної облікової документації № 003/о;

- форма облікової статистичної документації № 112/о.

е) Значення індикатора наводять у відсотках.

6.3.4. А. Відсоток немовлят з масою тіла при народженні менше 1500 г та/або терміном гестації < 32 тиж., які пройшли належний моніторинг фізичного розвитку.

Б. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят».

В. Зауваження щодо інтерпретації й аналізу індикатора

Даний індикатор характеризує організаційний аспект надання медичної допомоги недоношеним новонародженим. Аналіз індикатора дозволить виявити якість забезпечення діаграмами фізичного розвитку, провести моніторинг їх використання, недоліки навчання медичного персоналу, недотримання вимог ЛПМД на підставі УПМД.

Бажаний рівень значення індикатора:

2017 рік – 100%;

2018 рік та подальший період – 100%.

Г. Інструкція з обчислення індикатора

- а) організація, яка має обчислювати індикатор: заклад охорони здоров'я;
- б) керівник отримує дані від завідувачів відповідних неонатальних та амбулаторних підрозділів даного закладу охорони здоров'я;
- в) дані надаються усно/письмово, в тому числі електронною поштою;
- г) метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки;

Індикатор обчислюється керівниками закладів охорони здоров'я після надходження інформації від усіх завідувачів. Значення індикатора обчислюють як відношення чисельника до знаменника.

г) Чисельник індикатора складає кількість значно недоношених немовлят масою при народженні < 1500 г (< 32 тиж) із заповненою діаграмою фізичного розвитку і належним висновком про особливості постнатального фізичного розвитку на момент виписки зі стаціонару, у скоригованому віці 3 і 6 міс.

Джерелом інформації є:

- форма первинної облікової документації № 097/о;
- форма первинної облікової документації № 003/о;
- форма облікової статистичної документації № 112/о.

д) Знаменник індикатора складає загальна значно недоношених немовлят, виписаних зі стаціонару, а також під спостереженням у скоригованому віці 3 і 6 міс.

Джерелом інформації є:

- форма первинної облікової документації № 097/о;
- форма первинної облікової документації № 003/о;
- форма облікової статистичної документації № 112/о.

е) Значення індикатора наводять у відсотках.

6.3.5. А. Відсоток передчасно народжених дітей, які отримували грудне вигодовування на момент виписки і в скоригованому віці 3 і 6 міс.

Б. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят».

В. Зауваження щодо інтерпретації й аналізу індикатора

Даний індикатор характеризує організаційний аспект забезпечення грудного вигодовування недоношених дітей на момент виписки зі стаціонару, а також у скоригованому віці 3 і 6 міс. Аналіз індикатора дозволить виявити якість забезпечення й охоплення грудним вигодовуванням недоношених новонароджених, консультування і навчання матерів; недоліків навчання медичного персоналу, професійний рівень консультантів з грудного вигодовування, недотримання вимог ЛПМД на підставі УПМД.

Бажаний рівень значення індикатора:

2017 рік – $\geq 70\%$ (виписка)/60% (СВ 3 міс)/50% (СВ 6 міс);

2018 рік та подальший період – $\geq 70\%$ (виписка)/60% (СВ 3 міс)/50% (СВ 6 міс).

Г. Інструкція з обчислення індикатора

- а) організація, яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій;

б) дані надаються керівниками закладів охорони здоров'я, які надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу новонародженим, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій;

в) дані надаються усно/письмово, в тому числі електронною поштою;

г) метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки;

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від керівників закладів охорони здоров'я, які надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу новонародженим, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника;

г) Чисельник індикатора складає кількість недоношених немовлят на ГВ на момент виписки, у скоригованому віці 3 і 6 міс.

Джерелом інформації є:

- форма первинної облікової документації № 097/о;

- форма первинної облікової документації № 003/о;

- форма облікової статистичної документації № 112/о.

д) Знаменник індикатора складає загальна кількість виписаних недоношених немовлят, а також кількість передчасно народжених дітей під спостереженням у скоригованому віці 3 і 6 міс.

Джерелом інформації є:

- форма первинної облікової документації № 097/о;

- форма первинної облікової документації № 003/о;

- форма облікової статистичної документації № 112/о.

е) Значення індикатора наводять у відсотках.

6.3.6. А. Відсоток дітей зі встановленою затримкою постнатального фізичного розвитку, яким призначалися спеціальні продукти харчування до та після виписки зі стаціонару.

Б. Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят».

В. Зауваження щодо інтерпретації й аналізу індикатора

Даний індикатор характеризує організаційний аспект надання медичної допомоги недоношеним новонародженим та забезпечення спеціальними продуктами харчування дітей зі встановленою затримкою постнатального фізичного розвитку до та після виписки зі стаціонару. Аналіз індикатора дозволить виявити якість забезпечення спеціальними продуктами харчування, провести моніторинг їх використання, недоліки навчання медичного персоналу, недотримання вимог ЛПМД на підставі УПМД.

Бажаний рівень значення індикатора:

2017 рік – 100%;

2018 рік та подальший період – 100%.

Г. Інструкція з обчислення індикатора

а) організація, яка має обчислювати індикатор: заклад охорони здоров'я;

б) керівник отримує заявки на забезпечення та звіти на використання спеціальних продуктів харчування дітьми зі встановленою затримкою постнатального фізичного розвитку від завідувачів відповідних неонатальних та амбулаторних підрозділів даного закладу охорони здоров'я;

в) дані надаються письмово, в тому числі електронною поштою;

г) метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки;

Індикатор обчислюється керівниками закладів охорони здоров'я після надходження інформації від усіх завідувачів. Значення індикатора обчислюють як відношення чисельника до знаменника.

г) Чисельник індикатора складає кількість недоношених дітей зі встановленим діагнозом затримки постнатального фізичного розвитку, яким призначали спеціальні продукти харчування до виписки, й у скоригованому віці 3 і 6 міс.

Джерелом інформації є:

- форма первинної облікової документації № 097/о;
- форма первинної облікової документації № 003/о;
- форма облікової статистичної документації № 112/о.

д) Знаменник індикатора складає загальна кількість недоношених дітей із затримкою постнатального фізичного розвитку на момент виписки й у скоригованому віці 3 і 6 міс.

Джерелом інформації є:

- форма первинної облікової документації № 097/о;
- форма первинної облікової документації № 003/о;
- форма облікової статистичної документації № 112/о.

е) Значення індикатора наводять у відсотках.

VIII. ДОДАТКИ ДО УНІФІКОВАНОГО КЛІНІЧНОГО ПРОТОКОЛУ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Додаток 1

до уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги
«Ентеральне харчування недоношених немовлят»

Харчові потреби недоношених немовлят Рекомендоване споживання енергії і найважливіших нутрієнтів для недоношених немовлят

Інгредієнт	Діти у стабільному стані масою до 1800 г (Комітет з харчування ESPGHAN, 2010)		Діти від СВ 40 тиж до закінчення 1 року життя (ВОЗ, 2006)§ (на 1 кг маси/добу)
	На 1 кг маси/добу	На 100 ккал	
Рідина, мл	135-200	-	150-200
Енергія, ккал	110-135	-	100-120
Білки, г			2,2
маса < 1 кг	4,0-4,5	3,6-4,1	
маса 1-1,8 кг	3,5-4,0	3,2-3,6	
Жири, г (з них СЛТ < 40 %)	4,8-6,6	4,4-6,0	4,4-7,3
Лінолева кислота, мг*	385-1540	350-1400	
α-ліноленова кислота, мг	>55 (0,9% жирних кислот)	>50	
Докозогексаєнова кислота, мг	12-30	11-27	
Арахідонова кислота, мг†	18-42	16-39	
Вуглеводи, г	11,6-13,2	10,5-12	
Натрій, мг	69-115	63-105	7,5-15,5
Калій, мг	66-132	60-120	46-69
Хлор, мг	105-177	95-161	97,5-136,5
Кальцій, мг	120-140	110-130	70-105
Штучне вигодовування	-	-	252** мг/добу
Фосфати, мг	60-90	55-80	377 мг/добу
Штучне вигодовування	-	-	105** мг/добу
Магній, мг			273 мг/добу
Залізо, мг	8-15	7,5-13,6	4,8-14,4
Цинк, мг‡	2-3	1,8-2,7	2-3
Мідь, мкг	1,1-2,0	1,0-1,8	≈ 0,975
Селен, мкг	100-132	90-120	70,4-121,6
Марганець, мкг	5-10	4,5-9	3,16-4,74
Фтор, мкг	≤27,5	6,3-25	0,55-1,1
Йод, мкг	1,5-60	1,4-55	-
Хром, нг	11-55	10-50	31,75-63,5
Молібден, мкг	30-1230	27-1120	52-98,8
Тіамін (В1), мкг	0,3-5	0,27-4,5	0,19-0,38
Рибофлавін (В2), мкг	140-300	125-275	50
Ніацин (В3), мкг	200-400	180-365	50
Пантотенова кислота (В5), мг	380-5500	345-5000	8,6 ЕН††/5000 Од

Інгредієнт	Діти у стабільному стані масою до 1800 г (Комітет з харчування ESPGHAN, 2010)		Діти від СВ 40 тиж до закінчення 1 року життя (ВООЗ, 2006)§ (на 1 кг маси/добу)
	На 1 кг маси/добу	На 100 ккал	
Піридоксин (В6), мкг	0,33-2,1	0,3-1,9	0,8-1,3
Кобаламін (В12), мкг	45-300	41-273	15
Фолієва кислота, мкг	0,1-0,77	0,08-0,7	0,15
L-аскорбінова кислота, мг	35-100	32-90	25 мкг/добу
Біотин, мкг	11-46	10-42	-
Вітамін А, мг RE (1 мг α 3,33 МО)	1,7-16,5	1,5-15	1,5
Вітамін D, МО/добу	400-1000	360-740	180-420
Вітамін Е, мг (еквівалент α-токоферолу)	800-1000	2-10	400
Вітамін К1, мкг	2,2-11	4-25	9-13
Нуклеотиди, мг	4,4-28	≤ 5	8-10
Холін, мг	8-55	7-50	-
Інозитол, мг	4,4-53	4-48	-

Примітка: СЛТ – середньоланцюгові тригліцериди; RE – ретинол; МО – міжнародні одиниці; * - співвідношення між лінолевою й α-ліноленовою кислотами має бути у межах від 5 до 15:1 (масова частка/масова частка); † - співвідношення між арахідоною і докозогексаєнова кислотами (ДГК) має бути у межах 1,0-2,0 до 1 (масова частка/масова частка), а споживання ейкозопентаєнова кислоти (20:5n-3) не має перевищувати 30% споживання ДГК; ‡ - молярне співвідношення між цинком і міддю у молочних сумішах не має перевищувати 20; ** - грудне вигодовування; †† - еквівалентів ніацину; СВ – скоригований вік; § - потреби недоношеної дитини з масою тіла при народженні > 1000 г, яка не має затримки постнатального фізичного розвитку.

**Основні харчові потреби недоношених немовлят залежно від гестаційного віку
(Комітет експертів, 2013)**

Показник (кг/добу)	Гестаційний вік, тижні					
	< 28	28-31	32-33	34-36	37-38	39-41
Ріст плода						
Збільшення маси, г	20	17,5	15	13	11	10
Збільшення «пісної» маси, г	17,8	14,4	12,1	10,5	7,2	6,6
Засвоєння білка, г	2,1	2,0	1,9	1,6	1,3	1,2
Потреби						
Енергія, ккал	125	125	130	127	115	110
Білок, г	4	3,9	3,5	3,1	2,5	2
Кальцій, мг	120-140	120-140	120-140	120-140	70-120	70-120
Фосфор, мг	60-90	60-90	60-90	60-90	35-75	35-75

Примітка: Зазначено величини збільшення загальної/«пісної» маси тіла і засвоєння білка протягом останнього триместру вагітності, а також теоретичні потреби в енергії і білках під час ентерального харчування залежно від гестаційної зрілості дитини (ці показники можуть бути використані за умови досягнення дитиною відповідного рівня зрілості). До досягнення гестаційного віку 39 тиж потреби ґрунтуються на показниках фетального росту, засвоєння нутрієнтів і кишкової абсорбції. Після 40 тиж – на особливостях складу грудного молока. Величини, представлені у табл. для кожної з груп, є теоретичними. Вони свідчать про те, що не лише незначно недоношені діти з терміном гестації 34-36 тиж, а і доношені немовлята з терміном гестації 37-38 тиж мають харчові потреби, які відрізняються від потреб у віці 39-41 тиж. Представлені показники не враховують харчового забезпечення, потрібного для компенсації будь-якого дефіциту, а тому не мають використовуватись для значно недоношених немовлят на момент або після виписки з лікарні.

Додаток 2

до уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят»

Порівняльний склад грудного молока у жінок, які народили передчасно, залежно від тривалості лактації

Компонент (на 100 мл)	Транзиторне молоко (передчасні пологи, 6-10 днів)	Зріле молоко (передчасні пологи, 22-30 днів)	Зріле молоко (передчасні пологи, > 30 днів)
Енергія, ккал	66±6	69±5	64±8
Макронутрієнти			
Білок, г	1,9±0,05	1,5±0,1	1,2±0,15
Жири, г	3,4±0,6	3,6±0,4	3,4±0,4
Вуглеводи, г	6,3±0,5	6,7±0,4	6,7±0,5
Мінерали			
Натрій, ммоль	1,16±0,6	0,88±0,2	0,9±0,41
Калій, ммоль	1,35±0,22	1,25±0,32	1,3±0,2
Хлориди, ммоль	2,13±0,22	1,48±0,21	1,28±0,15
Кальцій, ммоль	0,8±0,18	0,72±0,13	0,65±0,15
Фосфор, ммоль	0,49±0,14	0,3±0,08	0,48±0,08
Магній, ммоль	0,11±0,02	0,1±0,03	0,13±0,03
Мікроелементи			
Залізо, мг	0,04	0,04	0,04
Цинк, мкмоль	5,8±1,3	3,3±1,4	1,5-4,6
Мідь, мкмоль	0,92±0,21	0,8±0,31	0,32-0,63
Марганець, нмоль	0,6±0,89	0,73±0,66	0,3-0,6
Йод, мкмоль	-	0,13	-
Вітаміни			
Вітамін А, МО	50-400	50-400	60-200
Вітамін D, МО	4	4	-
α-Токкоферол, мг	0,29-1,45	0,29-1,45	0,2-0,3
Вітамін К, мкг	0,07-0,53	0,07-0,53	0,12-0,92
Фолати, мг	3,3	3,3	0,018

Додаток 3

до уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят»

Склад спеціальних харчових продуктів для недоношених немовлят
Порівняльний склад спеціальних сумішей для недоношених немовлят

Компонент	Рекомендації ESPGHAN (2010): потреба на кг/добу	Nutrilon Передчасний догляд		PreNAN (рідка)		PreNAN		Хумана 0-VLB (рідка)		Хумана 0-NA		Хумана 0		Сімлак Особлива Турбота Протеїн Плюс (рідка)		Сімлак Особлива Турбота (рідка)		Фрісопре	
		100	160	100	160	100	160	100	160	100	160	100	160	100	160	100	160	100	160
Рідина, мл	135-200	100	160	100	160	100	160	100	160	100	160	100	160	100	160	100	160	100	160
Енергія, ккал	110-135	79	126	80	128	80	128	84	134,4	77	123,2	77	123,2	82	131,2	83	132,8	80	128
Білки, г	3,5-4,5	2,6	4,16	2,9	4,64	2,3	3,68	3,1	4,96	2,1	3,36	2,1	3,36	2,67	4,27	2,2	3,52	2,2	3,52
Казеїн/сироватковий білок, %	-	40:60		0:100		30:70		0:100		0:100		30:70		40:60		40:60		40:60	
Вуглеводи, г	11,6-13,2	8,4	13,4	8,1	13,8	8,6	13,8	8,8	14,1	7,8	12,48	7,8	12,48	8,1	12,96	8,61	13,78	8,2	13,12
Лактоза, г	-	5,6	8,96	3,7	5,92	5,6	8,96	2,7	4,32	5,0	8,0	5,0	8,0	4,16	6,66	4,4	7,04	5,9	9,44
Мальтодекстрин, г	-	-	-	4,4	7,04	3	4,8	6,1	9,76	2,6	4,16	2,6	4,16	-	-	4,2	6,72	1,4	2,24
Жири, г	4,8-6,6	3,9	6,24	4,0	6,4	4,2	6,3	3,9	6,24	4,0	6,4	4,0	6,4	4,35	6,96	4,41	7,06	4,2	6,72
СЛТ, г	-	0,8	1,28	1,9	3,04	1,4	2,24	0,6	0,96	0,6	0,96	0,6	0,96	-	-	-	-	0,42	0,67
Лінолева кислота, мг	385-1540	676	1082	620	992	620	992	549	878,4	603	964,8	716	1145,6	567	907,2	620	992	490	784
α-ліноленова кислота, мг	>55	56	89,6	66	105,6	66	105,6	69	110,4	85	136	79	126,4	68	108,8	90	144	69	110
Докозгексаєнова кислота, мг	12-30	15	24	10	16	0,31%	0,31%	21	33,6	17,5	28	17,6	28,16	8,9	14,24	12	19,2	20	32
Арахідонова кислота, мг	18-42	19	30,4	10	16	0,11%	0,11%	21	33,6	17,5	28	17,6	28,16	14	22,4	18	28,8	20	32
Харчові волокна (олігосахариди), г	-	0,8	1,28	-	-	-	-	0,5	0,8	0,52	0,83	0,5	0,8	-	-	-	-	0,088	0,14
Натрій, мг	69-115	70	112	51,1	81,76	34	54,4	53	84,8	32	51,2	32	51,2	35	56,0	37	59,20	31	49,6
Калій, мг	66-132	80	128	120	192	96	153,6	96	153,6	75	120	75	120	104	166,4	125	200	81	129,6
Хлориди, мг	105-177	85	136	75,9	121,44	51	81,6	80	128	60	96	60	96	66	105,6	66	105,6	51	81,6
Кальцій, мг	120-140	100	160	116	185,6	99	158,4	105	168	100	160	100	160	146	233,6	146	233,6	100	160
Фосфор, мг	60-90	56	89,6	77	123,2	54	86,4	61	97,6	60	96	60	96	81	129,6	73	116,8	55	88
Магній, мг	8-15	8,0	12,8	8,32	13,31	8,3	13,3	8,2	13,12	8,9	14,24	8,9	14,24	7,7	12,32	10,6	16,96	7,8	12,5
Залізо, мг	2-3	1,6	2,56	1,8	2,88	1,2	1,92	1,8	2,88	1,3	2,08	1,3	2,08	1,46	2,34	1,5	2,4	0,78	1,25

2

Продовження додатку 3

Компонент	Рекомендації ESPGHAN (2010): потреба на кг/добу	Nutrilon Передчасний догляд		PreNAN (рідка)		PreNAN		Хумана 0-VLB (рідка)		Хумана 0		Хумана 0-NA		Сімілак Особлива Турбога Протеїн Плюс (рідка)		Сімілак Особлива Турбога (рідка)		Фрісопре			
		1,1	1,76	1,2	1,92	1,0	1,6	1,1	1,76	1,0	1,6	1,0	1,6	1,0	1,6	0,89	1,42	1,2	1,92	0,78	1,25
Цинк, мг	1,1-2,0	361	577,6	370	592	84	134,4	235	376	151	241,6	150	240	167	267,2	165,6	264,96	235	376		
Мідь, мкг	100-132	120	192	148	236,8	80	120	160	256	124	198,4	120	192	124	198,4	122	195,2	100	160		
Селен, мкг	5-10	4,5	7,2	3,7	5,92	1,3	2,08	3	4,8	4	6,4	4	6,4	2,5	4	2,2	3,52	4,1	6,56		
Марганець, мкг	≤27,5	10	16	6,4	10,24	6,4	10,24	6,5	10,4	10	16,0	10	16,0	10	16	9,7	15,52	7,8	12,48		
Йод, мкг	11-55	25	40	28,1	44,96	20	32	25	40	26	41,6	26	41,6	9	14,4	17	27,2	26	41,6		
Вітамін А, мкг RE	400-1000	361	577,6	370	592	84	134,4	235	376	151	241,6	150	240	167	267,2	165,6	264,96	235	376		
Вітамін D, МО	800-1000	120	192	148	236,8	80	120	160	256	124	198,4	120	192	124	198,4	122	195,2	100	160		
α-Токоеферол, мг	2,2-11	4,5	7,2	3,7	5,92	1,3	2,08	3	4,8	4	6,4	4	6,4	2,5	4	2,2	3,52	4,1	6,56		
Вітамін К ₁ , мкг	4,4-28	6,0	9,6	6,4	10,24	6,4	10,24	6,5	10,4	10	16,0	10	16,0	10	16	9,7	15,52	7,8	12,48		
Тіамін (В ₁), мкг	140-300	140	224	140	224	56	89,6	140	224	140	224,0	130	208	111	177,6	200	320	120	192		
Рибофлавін (В ₂), мкг	200-400	200	320	200	320	120	192	200	320	130	208,0	200	320	156	249,6	500	800	175	280		
Ніацин (В ₃), мг ЕН	0,38-5,5	3,2	5,12	1,6	2,56	0,8	1,28	3,2	5,12	2,5	4,0	2,6	4,16	0,65	1,04	4,06	6,5	3	4,8		
Пантотенова кислота (В ₅), мг	0,33-2,1	0,88	1,41	0,8	1,28	0,36	0,58	1,31	2,1	1,2	1,92	1,2	1,92	0,73	1,17	1,54	2,46	0,8	1,28		
Піридоксин (В ₆), мкг	45-300	120	192	94	150,4	60	96	160	256	120	192	120	192	93,2	149,12	200	320	120	192		
Фолева кислота, мкг	35-100	35	56	40,6	64,96	56	89,6	45	72	30	48	31	49,6	26	41,6	30	48	48	76,8		
Кобаламін, мкг	0,1-0,77	0,24	0,38	0,23	0,37	0,24	0,38	0,26	0,42	0,3	0,48	0,3	0,48	0,19	0,30	0,45	0,72	0,28	0,45		
Біотин, мкг	1,7-16,5	3,5	5,6	4,0	6,4	1,8	2,88	3	4,8	5,1	8,16	5,1	8,16	2,3	3,68	30	48	3,3	5,28		
Аскорбінова кислота, мг	11-46	17	27,2	21	33,6	13	20,8	30	48	25	40	25	40	11,3	18,08	11,3	18,08	19	30,4		
Нуклеотиди, мг	≤ 5 на 100 ккал	3,4	5,44	2,4	3,84	-	-	3,1	4,96	3,3	5,28	3,3	5,28	1,8	2,88	7,2	11,52	3,84	6,14		
L-карнітин, мг	-	1,8	2,88	3,1	4,96	1,7	2,72	2,7	4,32	3,2	5,12	3,2	5,12	4,5	7,2	3,4	5,44	3	4,8		
Холін, мг	8-55	17	27,2	20	32	12	19,2	32	51,2	20,0	32,00	20,0	32,00	8,1	12,96	8,1	12,96	14	22,4		
Інозитол, мг	4,4-53	24	38,4	20	32	5,2	8,32	8	12,8	25,0	40,00	25,0	40,00	11,7	18,72	4,5	7,20	36	57,6		
Таурин, мг	-	5,5	8,8	6,3	10,08	6,4	10,24	5	8	5,9	9,44	5,9	9,44	5	8	5,3	8,48	5,9	9,44		

Продовження додатку 3

Склад збагачувачів грудного молока (на 100 мл грудного молока)

Компонент	PreNAN FM 85 (5 г)	Nutrilon Білкова добавка (1 г)
Ккал	17	3,4
Білки, г	1,0	0,82
Вуглеводи, г	3,3	0,022
Жири, г	-	0,001
Натрій, мг	26	7,76
Калій, мг	66	12,26
Хлориди, мг	23	0,66
Кальцій, мг	75	5,24
Фосфор, мг	45	5,16
Магній, мг	4,0	0,46
Залізо, мг	1,7	-
Цинк, мг	0,9	-
Мідь, мкг	0,05	-
Селен, мкг	2,5	0,27
Марганець, мкг	6,3	2,1
Йод, мкг	13	-
Вітамін А, мкг RE	355	-
Вітамін D, МО	150	-
α-Токоферол, мг	4	-
Вітамін К1, мкг	8	-
Тіамін, мкг	150	-
Рибофлавін, мкг	200	-
Ніацин, мг	1,5	-
Пантотенова кислота, мкг	700	-
Піридоксин, мкг	150	-
Фоліева кислота, мкг	40	-
Кобаламін, мкг	0,1	-
Біотин, мкг	3,5	-
Аскорбінова кислота, мг	17,5	-

Продовження додатку 3

Склад збагачувачів грудного молока (на 100 мл грудного молока)

Показник	Добова потреба* (ВООЗ, 2006)	Nutrilon Передчасний догляд вдома			Сімілак Неошур			Грудне мо- локо**
		100 мл/кг	150 мл/кг	200 мл/кг	100 мл/ кг	150 мл/кг	200 мл/кг	
Енергія, ккал/кг	100-120	74	111	148	74	111	148	128
Білок, г/кг	2,2	2,0	3,0	4,0	1,9	2,9	3,8	2,4
Жири, г/кг	4,4-7,3	4,0	6,0	8,0	4,1	6,2	8,2	6,8
Лінолева кислота, мг		513	769,5	1026	558	837	1116	
α-ліноленова кислота, мг		71	106,5	142	74	111	148	
Докозогексаєнова кислота, мг		13	19,5	26				
Арахідонова кислота, мг		17	25,5	34				
Вуглеводи, г/кг		7,5	11,3	15	7,7	11,6	15,4	13,4
Лактоза, г	7,5-15,5	5,9	8,9	11,8	3,7	5,6	7,4	
Олігосахариди, г		0,8	1,2	1,6	-	-	-	
Кальцій §, мг	252 мг/добу† 377 мг/добу‡	87 мг/кг	131 мг/кг	174 мг/кг	78 мг/кг	117 мг/кг	156 мг/кг	52 мг/кг
Фосфор §, мг	105 мг/добу† 273 мг/добу‡	47 мг/кг	70,5 мг/кг	94 мг/кг	46 мг/кг	69 мг/кг	92 мг/кг	30 мг/кг
Магній, мг/кг	4,8-14,4	7,0	10,5	14,0	6,7	10,1	13,4	6,2
Натрій §, мг/кг	46-69	28	42	56	25	37,5	50	42
Хлориди, мг/кг	70-105	55	82,5	110	56	84	112	91
Калій, мг/кг	97,5-136,5	77	115,5	154	106	159	212	102
Залізо §, мг/кг	2-3	1,2	1,8	2,4	1,3	2,0	2,6	0,1
Цинк §, мг/кг	≈ 0,975	0,9	1,4	1,8	0,9	1,4	1,8	0,3
Мідь, мкг/кг	70,4-121,6	60	90	120	89	58	133,5	178
Селен §, мкг/кг	3,16-4,74	1,7	2,6	3,4	1,6	2,4	3,2	-
Хром, нг/кг	52-98,8	-	-	-	-	-	-	-
Марганець §, мкг/кг	0,55-1,11	7	10,5	14,0	7	10,5	14,0	0,05
Молібден, нг/кг	192-384	-	-	-	-	-	-	-
Йод §, мкг/кг	31,75-63,5	20	30	40	11,2	16,8	22,4	-
Вітамін А §, МО/кг	600-1400	100	150	300	103	154,5	206	100
Вітамін Е §, МО/кг	6-12	3,75	5,6	7,5	2,7	4,1	5,4	0,33
Вітамін К §, мкг/кг	8-10	5,9	8,9	11,8	8,2	12,3	16,4	0,6
Вітамін D §, МО	400	68	102	136	52	78	104	8
Вітамін С, мг/кг	20	12	18	24	11,2	16,8	22,4	20
Вітамін В1 §, мкг/кг	50	90	135	180	164	246	328	0
Вітамін В2 §, мкг/кг	50	150	225	300	112	168	224	0,2
Вітамін В6 §, мкг/кг	15	80	120	160	74	111	148	0
Вітамін В12, мкг/кг	0,15	0,2	0,3	0,4	0,3	0,5	0,6	0,2

Продовження додатку 3

Ніацин, ЕН/5000 Од	8,6	1,8	2,7	3,6	1,5	2,2	2,9	0,6
Фолати, мкг	25 мкг/добу	20 мкг/кг	30 мкг/кг	40 мкг/кг	19 мкг/кг	29 мкг/кг	38 мкг/кг	36 мкг/кг
Біотин §, мкг/кг	1,5	3,0	4,5	6,0	6,7	10,1	13,4	1,2
Пантотенова кислота §, мг/кг	0,8-1,3	0,6	0,9	1,2	0,4	0,6	0,8	0,4

Примітка: * - потреби недоношеної дитини з масою тіла при народженні > 1000 г, яка не має затримки постнатального фізичного розвитку, від СВ 40 тиж до досягнення першого року життя; ** - передчасні полози, зріле молоко, > 30 днів; § - потреба у нутрієнті не забезпечуються за умови споживання 200 мл/кг грудного молока; † – грудне вигодовування; ‡ – штучне вигодовування; ЕН – еквівалентів ніацину.

Додаток 4

до уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят»

Техніка збагачення зцідженого грудного молока

- Збагачувати грудне молоко (ГМ) розпочинають за наявності показань після досягнення добового об'єму ентерального харчування 50 мл/кг.
 - спочатку упродовж 3 днів використовують половину від рекомендованої виробником кількості мультикомпонентного збагачувача (наприклад, 1 пакетик замість 2 або половину пакетика замість одного з розрахунку на 100 мл грудного молока) й оцінюють толерантність до збагаченого ГМ;
 - за умови доброї толерантності протягом 3 днів подвоюють кількість збагачувача, досягаючи рекомендованої дози (стандартний рівень збагачення), після чого продовжують збільшувати добовий об'єм харчування і спостерігати за толерантністю до збагаченого ГМ.
 - Збагачувачі ГМ використовують відповідно до рекомендацій і вимог компанії-виробника.
 - Збагачувач додають до зцідженого ГМ безпосередньо перед годуванням дитини.
 - Процедуру виконує спеціально підготовлена медична сестра або навчена мати дитини (під контролем медичного персоналу).
 - Процедуру здійснюють, дотримуючись вимог асептики, у спеціальному чистому приміщенні відділення, призначеному для приготування продуктів дитячого харчування.
 - Перед збагаченням молока важливо переконатись, що:
 - молоко призначено відповідній дитині;
 - молоко розморожене належним чином.
 - Після додавання призначеної кількості збагачувача до певної кількості молока енергійно струшують пляшечку протягом 30-60 с.
 - Потрібно розпочати годування протягом 10 хв. після збагачення молока.
 - Якщо з будь-якої причини збагачене молоко не використано, пляшечку закривають, підписують і поміщають у холодильник, призначений для зберігання молока (дитячого харчування). Таке молоко потрібно використати протягом 6 год.
 - Будь-який надлишок розмороженого ГМ, яке не було збагаченим, потрібно знищити, якщо воно не було використано протягом 24 год.
 - Техніка регульованого збагачення зцідженого ГМ
 - перед початком збагачення ГМ визначають вміст сечовини у сироватці крові дитини;
 - повторно визначають вміст сечовини у крові через тиждень після першого призначення збагачувача;
 - якщо концентрація сечовини в крові менше 3,21 ммоль/л, додають половину вмісту пакетика білкової добавки (0,5 г) або 1 пакетик збагачувача з розрахунку на 100 мл зцідженого ГМ (1+ рівень збагачення ГМ);
 - якщо концентрація сечовини у крові становить 3,21-5,0 ммоль/л, продовжують додавати до ГМ ту саму кількість збагачувача;
 - якщо концентрація сечовини у крові перевищує 5,0 ммоль/л, зменшують рівень збагачення і продовжують моніторинг;
 - якщо концентрація сечовини у крові перевищує 7,14 ммоль/л, відмінюють додатковий білок на тиждень, після чого знову визначають вміст сечовини у сироватці крові і вирішують, що робити далі;
 - вміст сечовини визначають у крові щотижня і діють відповідно до рекомендацій попереднього пункту: якщо потрібне збагачення додатково до 1+ рівня), використовують лише білкову добавку (2+ рівень – додають 0,5 г білкової добавки; 3+ рівень – додають ще 0,5 г білкової добавки); рівень збагачення 3+ є максимальним; за потреби зменшують і стандартну кількість збагачувача.
 - після одержання 2 результатів вмісту сечовини у сироватці крові у межах 3,21-5,0 ммоль/л рутинний моніторинг показника припиняють.

Додаток 5

до уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят»

Орієнтовний план харчування недоношеної дитини у стаціонарі залежно від маси тіла при народженні

Маса при народженні	Чим годувати	Схема годування	Початковий об'єм харчування	Збільшення об'єму харчування	Мінімальний повний об'єм, харчування
750 г	Зціджене грудне молоко* і/або спеціальна суміш	Безперервно або періоди-чно, кожні 2-3 год через зонд	≤ 10 мл/кг/добу, 1-2 мл кожні 3-6 год, протягом 2-3 днів	10-15 мл/кг/добу	160 мл/кг/добу
750-1000 г	Зціджене грудне молоко* і/або спеціальна суміш	Безперервно або періоди-чно, кожні 2-3 год через зонд	10 мл/кг/добу, 1-2 мл кожні 3-6 год, протягом 1-3 днів	15-20 мл/кг/добу	160 мл/кг/добу
1001-1250 г	Зціджене грудне молоко* і/або спеціальна суміш	Безперервно або періоди-чно, кожні 2-3 год через зонд	10 мл/кг/добу, 2-3 мл кожні 3-6 год, протягом 1-2 днів	20-30 мл/кг/добу	160 мл/кг/добу
1251-1500 г	Зціджене грудне молоко* і/або спеціальна суміш	Кожні 3 год через зонд/із пляшечки, прикладати до грудей	20 мл/кг/добу, 2-3 мл кожні 3 год, протягом 1-2 днів	20-30 мл/кг/добу	160 мл/кг/добу
1501-2499 г	Зціджене грудне молоко*, годування грудьми і/або спеціальна або стандартна адаптована суміш	Кожні 3 год грудьми/із пляшечки	60 мл/кг/добу, 15-20 мл кожні 3 год, перша доба	20 мл/кг/добу	180 мл/кг/добу

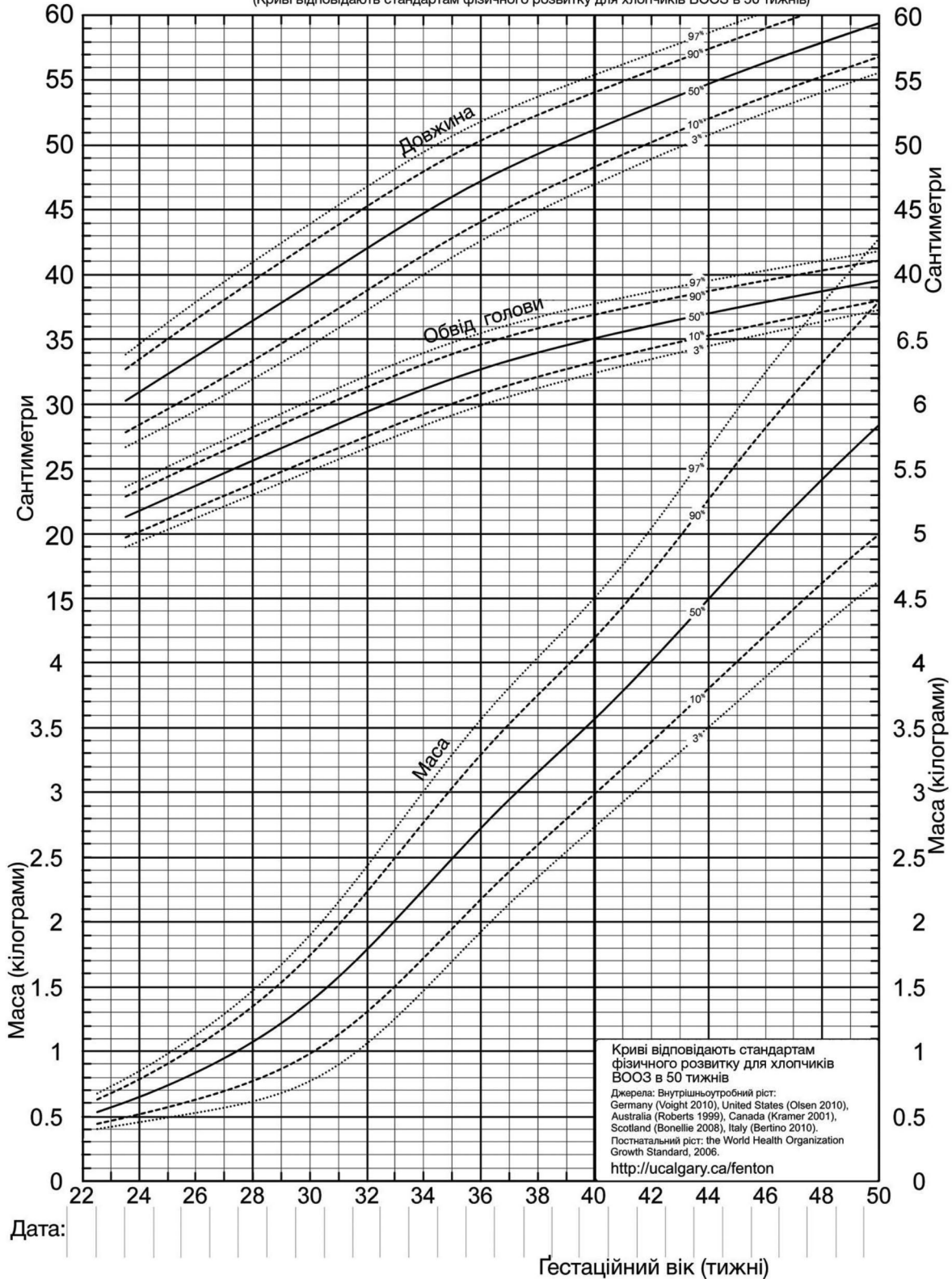
Примітка: * – початок збагачення ГМ після досягнення добового об'єму 50 мл/кг, якщо маса тіла дитини при народженні менше 1750 г.

Додаток 6

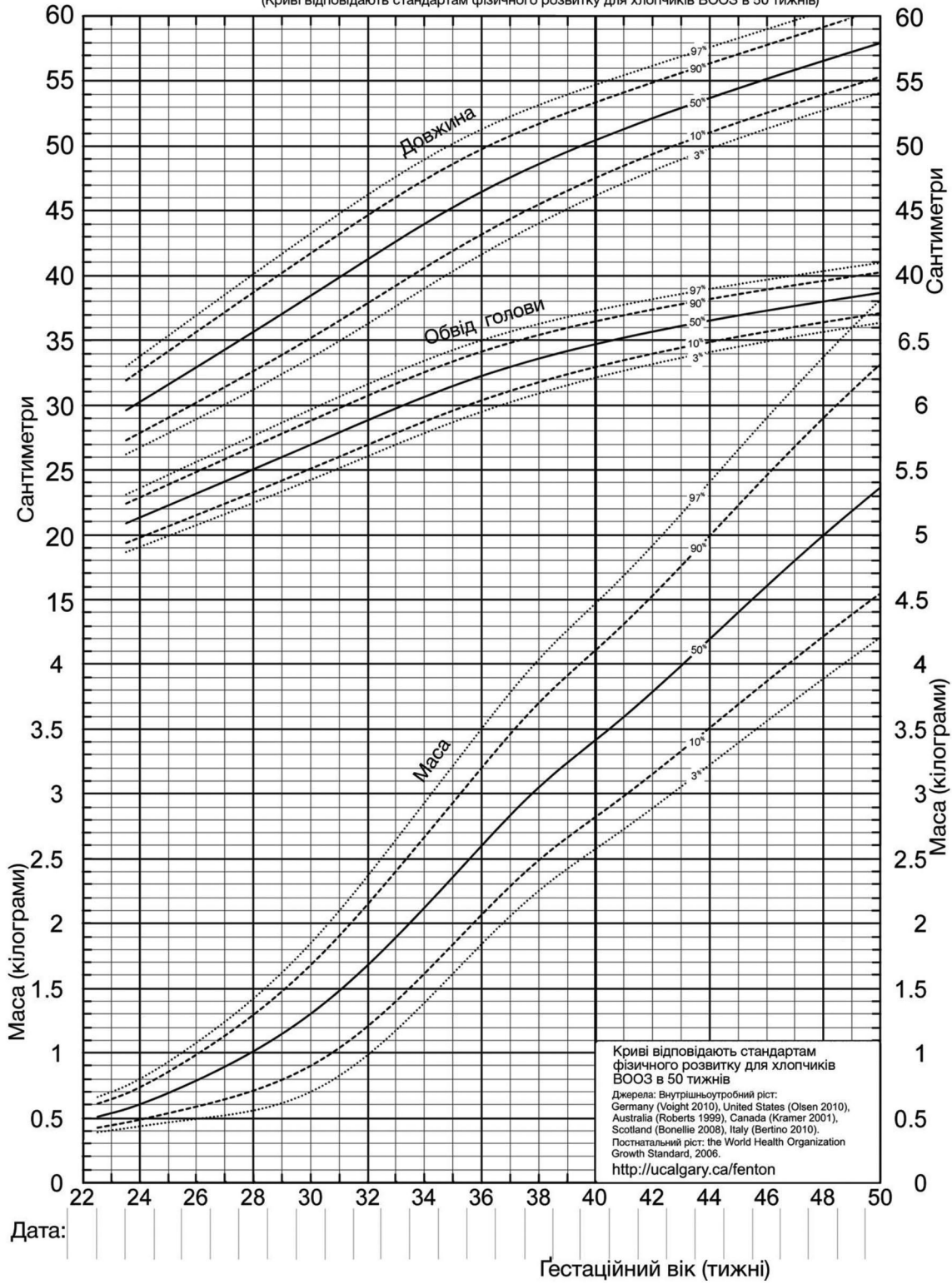
до уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят»

Діаграми нормативного фізичного розвитку недоношених немовлят

Діаграми фізичного розвитку для недоношених немовлят - хлопчики
(Криві відповідають стандартам фізичного розвитку для хлопчиків ВООЗ в 50 тижнів)



Діаграми фізичного розвитку для недоношених немовлят - дівчатка
(Криві відповідають стандартам фізичного розвитку для хлопчиків ВООЗ в 50 тижнів)



**ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ ТА ПОДАННЯ МАТЕРІАЛІВ
ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ
ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА»
2017 рік**

Розділи журналу:

- Організація та перспективи розвитку перинатальної допомоги в Україні
- Результати дисертаційних та науково-дослідних робіт:
 - Неонатологія;
 - Реанімація та інтенсивна терапія новонароджених;
 - Неонатальна хірургія;
 - Перинатальна медицина;
 - Педіатрія;
 - Медична генетика;
 - Клінічна фармакологія;
 - Фізіологія і патофізіологія;
 - Морфологія і патоморфологія;
 - Етика, деонтологія, перинатальна психологія.
- Клінічні лекції.
- Аналітичні оглядові статті.
- Новини доказової медицини.
- Дискусійний клуб.
- Випадки з практики.
- Рекомендації для впровадження у практику (методичні рекомендації, нововведення, інформаційні листи тощо).
- Новини наукового життя (інформація про конференції, що відбулися та ті, що плануються).
- Післядипломна освіта.
- Нариси з історії спеціальності.

До друку приймаються статті українською, російською та англійською мовами обсягом до 10 сторінок (включаючи таблиці, ілюстрації, резюме, перелік посилань тощо), лекції, оглядові статті – до 15 сторінок, короткі повідомлення, рецензії – до 5 сторінок, інші матеріали (історичні нариси, ювілеї) – 2-3 сторінки. Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 7,0 і вище. Не рекомендується автоматично переносити слова в текстовому редакторі.

Назва файлу має відповідати прізвищу першого автора.

До статті додаються:

- офіційне направлення за встановленим зразком, з візою керівника установи, в якій виконана робота, завірене круглою печаткою;
- висновок з біоетичної експертизи;
- дані про авторів (обов'язково для всіх!):
 - прізвище, ім'я, по-батькові;
 - наукова ступінь, вчене звання;
 - місце роботи, посада;
 - контактні дані: поштова адреса, контактний номер телефону, e-mail;
 - уніфікований міжнародний ідентифікатор суб'єктів наукової діяльності (вчених) ORCID ID <http://orcid.org/>
 - авторський ідентифікатор Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
 - авторський ідентифікатор Author ID (Scopus)
 - електронне фото автора/авторів статті.
- Декларація про відсутність / наявність конфлікту інтересів.
- Декларація про відсутність плагіату.
- Ліцензійний договір на використання твору.

Форми для заповнення у форматі PDF представлені на офіційному web-сайті журналу <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Структура статті

1. У заголовку статті зазначають: УДК (універсальний десятиковий класифікатор), ініціали та прізвище автора (авторів), назву статті; назву установи (навчальний заклад, НДІ, ЛПЗ тощо), де виконана робота, у називному відмінку, з обов'язковим зазначенням відомчої належності; країну, місто.

Даний блок інформації повинен бути представлений як українською/російською, так і англійською мовами. Прізвища авторів доцільно вказувати так само, як і в попередніх публікаціях або транслітерувати за системою BGN (Board of Geographic Names), див. сайт: <http://www.slovyk.ua/services/translit.php>, паспортна транслітерація. Важливо вказувати офіційно прийняту назву організації, де виконана робота.

2. Розширене резюме: українською, англійською та російською мовами не більше 2 друкованих сторінок (назва статті, ініціали та прізвища авторів, назва закладу, місто, країна та коротка інформація матеріалу рукопису: вступ, мета, матеріали і методи, результати дослідження, висновки). Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 7,0 і вище).

Важливо! Розширене авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та

зарубіжних інформаційних системах та наукометричних базах даних, які індексують журнал. Резюме має викладати лише суттєві факти роботи, за якими читачеві повинно бути зрозуміла суть проведеного дослідження. Відповідно до цього читач визначає, чи варто звертатися до повного тексту статті для отримання більш докладної інформації, яка його цікавить.

Тексти резюме повинні бути автентичними.

Опубліковане резюме буде доступно на сайті Open Journal Systems (OJS) та в електронній базі Української науково-освітньої телекомунікаційної мережі «УРАН», яка надає доступ для міжнародних пошукових систем.

3. Ключові слова: українською, російською й англійською мовами (розділовий знак «;»).

4. Текст статті повинен мати такі розділи:

- при публікації результатів оригінальних наукових досліджень – вступ, мета і завдання дослідження, матеріали та методи, результати та їх обговорення, висновки, перспективи подальших досліджень, література (назва розділів повинна бути виділена жирним шрифтом);

- лекційні статті – обґрунтування теми, план, основна частина (за загальноприйнятим підходом до подання матеріалу), заключна частина;

- оглядові статті – авторське рішення викладення матеріалу, узагальнення (або висновки), рекомендації для розвитку наукового напрямку та/або практичної медицини;

- випадки з практики – авторське рішення викладення матеріалу.

Літерні позначення та аббревіатури повинні бути пояснені в тексті при першому використанні.

5. Таблиці, ілюстрації та графічний матеріал представляються з використанням редакторів WORD з відповідними посиланнями у тексті, їх кількість повинна відповідати змісту статті. Графічний матеріал не повинен дублювати матеріал таблиць. Графіки і схеми не слід перевантажувати текстовою інформацією.

Порядковий номер таблиці вказується у верхньому правому куті; нижче, на наступному рядку пишеться назва таблиці. Порядковий номер рисунку вказується знизу, зліва під рисунком. Після номеру, на тому ж рядку – назва рисунку, на наступному – пояснення умовних позначень – цифр, букв тощо. У підписах до мікрофотографій вказується збільшення і метод забарвлення.

Цифрові результати повинні бути наведені у міжнародних одиницях (СИ). Не можна вживати скорочення, які не є загально визначеними.

Назви фірм, реагентів та обладнання, які використані у роботі, подаються в оригінальному написанні з уточненням країни виробника.

6. Бібліографічні посилання в тексті статті подаються цифрою у квадратних дужках; номер посилання вказується у списку літератури в порядку їх цитування у тексті. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації за останні 5 років. Посилання на неопубліковані роботи не допускаються. Автор несе відповідальність за правильність подання бібліографічних даних.

Список літератури друкується на окремому аркуші через 1,0 інтервал у порядку їх цитування у тексті.

Кількість цитованих публікацій в оригінальних статтях не повинна перевищувати 30 літературних джерел, в оглядових – 60, у лекціях та інших матеріалах – не більше 30. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації останніх 5 років.

Список літератури подається згідно рекомендацій з оформлення посилань у наукових роботах за Ванкуверським стилем (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015. URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

Бібліографічні списки (References) для міжнародних бібліографічних та наукометричних баз даних / систем цитування (Scopus, Web of Science) подаються включаючи всі джерела літератури, при цьому вони повинні бути представлені не тільки мовою оригіналу, але і в латиниці (романським алфавітом).

У романському алфавіті для україномовних/російськомовних джерел використовується наступна структура бібліографічного посилання: автор (транслітерація), назва статті (транслітерація) та переклад назви книги або статті на англійську мову (в квадратних дужках), назва джерела (транслітерація), вихідні дані в цифровому форматі, вказівка на мову статті в дужках (in Ukrainian, in Russian).

Транслітерація – механічна передача тексту й окремих слів, які написані однією графічною системою, засобами іншої графічної системи при другорядній ролі звукової точності, тобто передача однієї писемності літерами іншої.

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел українською мовою на сайті:

<http://www.slovnyk.ua/services/translit.php>.

Приклад системи автоматичної транслітерації джерел російською мовою на сайті:

<http://www.translit.ru>.

При складанні пристатейного списку літератури, з урахуванням вимог наукометричних баз даних, рекомендовано використання безкоштовних програм створення бібліографічних описів у романській абетці, що дозволяє автоматично створювати посилання за одним із світових стандартів:

<http://www.easybib.com/>

<http://www.bibme.org/>

<http://themecraft.net/www/sourceaid.com>

Всі статті проходять подвійне сліпе рецензування.

Стаття повинна бути вивірена орфографічно та стилістично. Редакція залишає за собою право виправлення термінологічних і стилістичних помилок, усунення ілюстрацій, які не мають прямого відношення до тексту статті; скорочення тексту статті.

Статті, надіслані авторам для корекції, зокрема, у разі неправильного оформлення списку літератури, необхідно повернути до редакції не пізніше 10 днів після отримання. Повернення статті у більш пізні терміни змінює попередню дату її надходження з повторною реєстрацією.

Матеріали, оформлені з порушеннями вимог біоетичної експертизи, некоректні за змістом, з грубими статистичними помилками, які не підлягають корекції, повертаються авторам. У разі відмови у публікації статті автору надсилається мотивований лист. Примірник статті залишається в архіві редакції в електронному вигляді.

Дотримуючись етичних норм, автор несе відповідальність за те, що поданий рукопис є оригінальною, раніше не опублікованою працею, і не представлений для публікації в інші видання. У списку авторів перераховані тільки ті, хто відповідно до етичних норм академічної спільноти можуть вважатися авторами.

Редакція журналу здійснює редагування та переклад повного тексту статті, резюме та розширеного резюме для сайту Open Journal Systems (OJS) з мови оригіналу на англійську та російську мову англомовним та російськомовним редактором за індивідуальним замовленням автора.

Положення про авторські права

Автори, які публікуються у цьому журналі, погоджуються з наступними умовами:

1. Авторі залишають за собою право на авторство своєї роботи та передають журналу право першої публікації цієї роботи на умовах ліцензії Creative Commons Attribution License, котра дозволяє іншим особам вільно розповсюджувати опубліковану роботу з обов'язковим посиланням на авторів оригінальної роботи та першу публікацію роботи у цьому журналі.

2. Авторі мають право укладати самостійні додаткові угоди щодо неексклюзивного розповсюдження роботи у тому вигляді, в якому вона була опублікована цим журналом (наприклад, розміщувати роботу в електронному сховищі установи або публікувати у складі монографії), за умови збереження посилання на першу публікацію роботи у цьому журналі.

3. Політика журналу дозволяє і заохочує розміщення авторами в мережі Інтернет (наприклад, у сховищах установ або на особистих веб-сайтах) рукопису роботи (препринту) як до подання цього рукопису до редакції, так і під час його редакційного опрацювання, оскільки це сприяє виникненню продуктивної наукової дискусії та позитивно позначається на оперативності та динаміці цитування опублікованої роботи (див. The Effect of Open Access).

Автори статті несуть персональну відповідальність за розкриття всіх фінансових і особистих відносин з урахуванням ймовірного конфлікту інтересів.

При подачі статті вказуються:

- джерела підтримки роботи, у т.ч. імена спонсорів, а також пояснення ролі даних джерел, якщо такі є (складання дизайну дослідження, збір, аналіз і інтерпретація даних, складання звіту і прийняття рішення про подання матеріалу для публікації) або заяву про те, що джерел підтримки не було або вони не мали такої участі;

- пояснення характеру і ступеня доступу авторів до результатів опублікованих досліджень, у т.ч., чи є доступ постійним.

Публікаційна етика журналу відповідає положенню «Єдині вимоги до рукописів, що представляються в біомедичні журнали, підготовці та редагування біомедичних публікацій» Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE. <http://www.icmje.org/>)

Після виходу номера журналу автор статті чи авторський колектив (по першому автору) отримує 1 примірник часопису поштовим переказом.

Електронна версія номерів журналу представлена на офіційному web-сайті:

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Матеріали для публікації та супровідні документи подаються на офіційний web-сайт журналу:

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Контактний телефон відповідального редактора web-сайту журналу:

+38(050)5606138 Годованець Олексій Сергійович

Листування з питань видавничої діяльності:

Контактна адреса:

Проф. Годованець Ю.Д.

Журнал «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»

Театральна площа, 2; м. Чернівці, 58002. Україна

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Контактний телефон: +38 (050) 6189959

Листування з питань розміщення реклами та інформації про лікарські засоби:

Редакційний відділ: ТОВ «РА «Дольче Віта», керівник Шейко Ірина Петрівна.

Адреса: пров. Бехтерівський, 4-Б, м. Київ, 04053, Україна.

код ЄДРПОУ 37905676,

№ свідоцтва платника ПДВ 200007843, ПНН 379056726511

Контактний телефон: 044-3313822

e-mail: rkdvita@gmail.com

Розрахунковий рахунок: 26001060743841 в КГРУ ПАТ «КБ «Приват Банк», МФО 321842

Передплатний індекс журналу «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина»: 89773.

Передплата на 2017 рік проводиться через редакційний відділу журналу.

Зразок анкети передплати представлено на сайті ВГО «Асоціація неонатологів України»

web-сайт: <http://neonat.org.ua/uk/>

Заповнену анкету надсилати на e-mail: rkdvita@gmail.com

МІЖНАРОДНІ ПРАВИЛА ЦИТУВАННЯ ТА ПОСИЛАННЯ В НАУКОВИХ РОБОТАХ

ВАНКУВЕР СТИЛЬ (VANCOUVER STYLE)

Сфера застосування – медицина та фізичні науки

Цитування в тексті

Ванкувер стиль передбачає використання посилань у тексті роботи щоразу, коли ви цитуєте джерело, будь то парафраз, цитата всередині рядка чи блокова цитата.

Парафраз. Не береться в лапки.

Цитата всередині рядка. Береться в лапки.

Блокова цитата (складається з більше, ніж трьох рядків тексту).
Подається в тексті з нового рядка з абзацу, не береться в лапки.

У тексті з цитованою інформацією необхідно вказати порядковий номер, який також відображається у списку використаних джерел.

Можливі три варіанти позначення цитувань в тексті:

- 1) **порядковий номер у круглих дужках:** (1);
- 2) **порядковий номер у квадратних дужках:** [1];
- 3) **порядковий надрядковий цифровий індекс:** ¹.

Якщо прізвище автора цитованої праці вказано в парафразі чи цитаті всередині рядка, позначення цитування ставиться одразу після прізвища.

Якщо прізвище автора цитованої праці не вказано в парафразі чи цитаті всередині рядка, позначення цитування ставиться наприкінці цитованого тексту після розділових знаків.

Наприклад:

У своєму дослідженні, Джонс (1) стверджує ...

У своєму дослідженні, Джонс [1] стверджує ...

У своєму дослідженні, Джонс ¹

Наприклад:

... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. (2)

або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. [2]

або ... про що свідчить нещодавнє австралійське дослідження. ²

Якщо прізвище автора цитованої праці вказано в тексті блокової цитати, позначення цитування ставиться наприкінці цитованого тексту після розділових знаків.

Якщо джерело згадується у тексті знову, йому необхідно присвоїти той самий номер.

Зазвичай, сторінковий інтервал у внутрішньо текстовому посиланні не зазначається, але за потреби його можна вказати поряд із порядковим номером.

Наприклад:

У своєму дослідженні, Джонс (1 с3-4) стверджує ...

... один автор охарактеризував це як "спонтанний перелив сильних почуттів".(1 с23)

... один автор охарактеризував це як "спонтанний перелив сильних почуттів". ^{1(c23)}

При цитуванні кількох джерел одночасно, необхідно перерахувати кожен номер в дужках, через кому або тире. У посиланні не повинно бути пробілів між комами або тире.

Наприклад:

Several recent studies [1,5,6,7] have suggested that...

Several recent studies (1,5-7) have suggested that...

Several recent studies ^{1,5-7} have suggested that...

УПОРЯДКУВАННЯ СПИСКУ ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

Список використаних джерел розміщується в кінці роботи на окремій сторінці. Він надає інформацію, необхідну для того, щоб знайти і отримати будь-яке джерело, процитоване в тексті документа. Кожне джерело, процитоване в роботі, має з'явитися у списку використаних джерел. Так само, кожен запис у списку використаних джерел має бути згаданим в тексті роботи.

Назва списку використаних джерел – Посилання. Заголовок вирівнюється по центру.

Джерела нумеруються та організовуються в переліку посилань у порядку їх згадування в тексті.

Правила бібліографічного опису для списку використаних джерел

Якщо в публікації зазначено від одного до шести авторів, у посиланні необхідно перерахувати їх усіх через кому (див. опис статті з журналу 1-6 авторів).

Якщо авторів більше шести, необхідно перерахувати шістьох авторів через кому та вказати «та ін.» (див. опис статті з журналу 7 і більше авторів).

У посиланні необхідно скорочувати число сторінок, де це можливо, наприклад, якщо цитату розміщено на сторінках 123-124, то в посиланні вказується 123-4.

Якщо в публікації є DOI, то його необхідно вказати після URL.

Необхідно скорочувати назви місяців у датах звернення/публікації тощо (відповідно до мовних правил певної країни).

Назви журналів необхідно зазначити скорочено. Перелік скорочень можна дізнатися за посиланням:

- англomовні: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals> 21
- україномовні: http://dndims.com/upload/files/DSTU_3582_2013.pdf 1

	Схема	Приклад
Стаття з журналу (1-6 авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan 12;62(1):112-6. Немец АЮ, Ваврив ДМ. Взаимодействие высокочастотных и низкочастотных колебаний в синхронизируемом генераторе. Известия высших учебных заведений. Радиоэлектроника. 2015 Янв 8;58(12):53-61.
Стаття з журналу (7 і більше авторів)	Прізвище1 Ініціали1, Прізвище2 Ініціали2, Прізвище3 Ініціали3, Прізвище4 Ініціали4, Прізвище5 Ініціали5, Прізвище6 Ініціали6, та ін. Назва статті. Назва журналу. Дата публікації; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал.	Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. J Am Coll Surg. 2005 Jun 12;200(6):869- 75. Батурын СА, Дьяченко НХ, Ложкін РН, Ильченко АС, Кур'ята ЛД, Шумко ВГ, та ін. Розробка математичної моделі відкладання сажі у фільтрі відпрацьованих газів автомобіля. Вісник ЖДТУ. Сер.: Техн. Науки. 2013 Груд 18;4(67):75-9. Baturyn SA, Diachenko NK, Lozhkin RN, Ilchenko AS, Kuriata LD, Shumko VH, et al. Rozrobka matematychnoi modeli vidkladannia sazhi u filtri vidpratsovaniykh haziv avtomobilia. Visnyk ZhDTU. Ser.: Tekhn. Nauky. 2013 Hrud 18; 4(67):75-9.
Стаття з журналу (онлайн)	Прізвище Ініціали. Назва статті. Назва журналу [Інтернет]. Дата публікації [Дата цитування]; Номер тому(Номер випуску): Сторінковий інтервал. Доступно: URL DOI	Stockhausen L, Turale S. An explorative study of Australian nursing scholars and contemporary scholarship. J Nurs Scholarsh [Internet]. 2011 Mar [cited 2013 Feb 19];43(1):89-96. Available from: http://search.proquest.com.ezproxy.lib.monash.edu.au/docview/858241255 Пилипко ММ, Морозов ДВ. Порівняльний аналіз схем КМОП суматорів на 10 транзисторах. Изв. вузов. Радиоэл. [Інтернет]. 2014 Бер [цитовано 2016 Січ 22];57(9):42-54. Доступно: http://radio.kpi.ua/article/view Kanneganti P, Harris JD, Brophy RH, Carey JL, Lattermann C, Flanigan DC. The effect of smoking on ligament and cartilage surgery in the knee. Am J Sports Med [Internet]. 2012 Dec [cited 2013 Feb 19];40(12):2872-8. Available from: http://ajs.sagepub.com/content/40/12/2872 DOI: 10.1177/0363546512458223 Польщиков КО, Лаврут ОО. Математична модель процесу обміну інформацією. Системи обробки інформації [Інтернет]. 2007 [цитовано 2016 Січ 20];1(13):82–3. Доступно: http://sit.nuou.org.ua/article/view/39029 DOI 10.1109/25.966585
Книга	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок.	Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p. Вентцель ЕС. Системи обробки інформації. Київ: Політехніка; 1992. 552 с. Venttsel ES. Systemy obrobky informatsii. Kyiv: Politekhnik; 1992. 552 s.
	*якщо не перше	

Матеріал опубліковано з видання: Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

Книга за редакцією	Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва книги. Номер видання*. Місце видання: Видавець; Рік видання. Кількість сторінок. *якщо не перше	O'Campo P, Dunn JR, editors. Rethinking social epidemiology: towards a science of change. Dordrecht: Springer; 2012. 348 p. Герасимов БМ, редактор. Інтелектуальні системи підтримки рішень менеджменту. Львів: МАКНС; 2005. 119 с.
Частина книги	Прізвище Ініціали. Назва книги. Номер видання. Місце видання: Видавець; Рік видання. Номер розділу, Назва розділу; сторінковий інтервал розділу.	Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. Chapter 29, Endometriosis; p. 1103-33. Шумілін ОР, редактор. Бойовий статут Сухопутних військ. Київ: КСВ ЗСУ; 2010. Частина 2, Батальйон, рота; с. 172–184.
Електронна книга	Прізвище Ініціали. Назва веб-сторінки [Інтернет]. Місце видання: Спонсор веб-сайта/Видавець; Рік видання [дата цитування]. Кількість сторінок. Доступно: URL DOI:	Schiraldi GR. Post-traumatic stress disorder sourcebook: a guide to healing, recovery, and growth [Internet]. New York: McGraw-Hill; 2000 [cited 2006 Nov 6]. 446 p. Available from: http://books.mcgraw-hill.com/getbook.php?isbn=0071393722&template=#toc DOI: 10.1036/0737302658 Дахно ІІ. Історія держави і права: навч. посібн. для студ. ВНЗ [Інтернет]. Київ: Цул; 2013 [цитовано 2016 Січ 20]; 658 с. Доступно: http://culonline.com.ua/index.php?newsid=820
Автореферат або дисертація	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи]. Місце видання: Установа, в якій надруковано роботу; Рік видання. Кількість сторінок.	O'Brien KA. The philosophical and empirical intersections of Chinese medicine and western medicine [dissertation]. Melbourne, AU; Monash University; 2006. 439 p. Швачка МТ. Властивості розв'язків стохастичних диференціально-функціональних рівнянь з нескінченною післядією [дисертація]. Чернівці: Чернів. нац. ун-т; 2014. 68 с. Shvachka MT. Vlastyvisi rozv'iazkiv skholastychnykh dyferentsialno-funktsionalnykh rivnian z neskinchenoiu pisljadiieu [dysertatsiia]. Chernivtsi: Cherniv. nats. un-t; 2014. 68 s.
Автореферат чи дисертація (онлайн)	Прізвище Ініціали. Назва роботи [тип роботи в Інтернеті]. Місце видання: Видавець; Рік видання. [цитовано Дата]. Доступно: URL DOI:	Bianchi M. Multiscale fabrication of functional materials for regenerative medicine [dissertation on the internet]. Bologna, IT: University of Bologna; 2011. [cited 2012 Dec 07]. Available from: http://ezproxy.lib.monash.edu.au/login?url=ht tp://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-22881-0 Пустова МТ. Аналітичні та статистичні моделі оцінювання показників ефективності функціонування call-центрів [дисертація в Інтернеті]. Чернівці: Чернів. нац. ун-т; 2014. [цитовано 2016 Січ 20] Доступно: http://www.disslib.org/analitychni-ta-statystychni-modeli-otsinjuvannja-pokaznykiv-efektyvnosti.html
Матеріали конференцій (опубліковані: автор/редактор)	Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання. сторінковий інтервал. або Прізвище редактора Ініціали, редактор(и). Назва видання. Назва матеріалів конференції; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Рік видання.	Grassby AJ. Health care in the multi-cultural society. In: Walpole R, editor. Rural Health. Proceedings of the Rural Health Conference of the Royal Australian College of General Practitioners; 1978; Melbourne. Melbourne, AU: The Royal Australian College of Practitioners; 1979. p. 49-50. Абрамов ДО, Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проектів підприємств України. В: Редько ОВ, редактор. Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015, с. 15-20. Harris AH, editor. Economics and health. Proceedings of the 19th Australian Conference of Health Economists; 1997 Sep 13-14; Sydney, AU. Kensington (AU): School of Health Services Management, University of New South Wales; 1998. Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT); 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; 2012.

Матеріал опубліковано з видання: Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

Матеріали конференцій (електронні):	<p>Прізвище Ініціали. Назва матеріалу. В: Назва конференції [Інтернет]; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]; Сторінковий інтервал. Доступно: URL або Назва БД.</p> <p>або</p> <p>Прізвище редактора Ініціали, редактор. Назва видання [Інтернет]. Матеріали конференції Назва; Дата конференції; Місце конференції. Місце видання: Видавець; [цитовано Дата]. Доступно: URL або Назва БД.</p>	<p>Murphy KA. Safe at heart: an empowerment approach to relationship abuse prevention. In: Connecting Research and Practice in Relationships [Internet]; 2009 Nov 7-8; QUT Kelvin Grove Campus, AU. Melbourne (AU): Australian Psychological Society; 2009 [cited 2012 Dec 18]; p. 28-34. Available from: http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=203435761811048;res=IELHEA</p> <p>Абрамов ДО. Фінансові механізми забезпечення реалізації портфелю інноваційних проектів підприємств України. В: Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні підходи до управління підприємством [Інтернет]; 2015 Квіт 15-17; Київ. Київ: НТУУ «КПІ»; 2015 [цитовано 2016 Січ 20]; с. 15-20. Доступно: http://sit.nuou.org.ua/article/view/37210</p> <p>Bashook PG, Miller SH, Parboosingh J, Horowitz SD, editors. Credentialing physician specialists: a world perspective [Internet]. Proceedings; 2000 Jun 8-10; Chicago. Evanston (IL): American Board of Medical Specialties, Research and Education Foundation; [cited 2006 Nov 3]. 221 p. Available from: http://www.abms.org/publications.asp</p> <p>Дубровка ФЛ, редактор. Матеріали VIII International Conference on Antenna Theory and Techniques (ICATT) [Інтернет]; 2012 Трав 10-12; Харків, Харків: Харк. Нац. ун-т радіоелектр.; [цитовано 2016 Січ 20]; 112 с. Доступно: http://icatt.org.ua/proc/</p>
Електронний ресурс (веб-сайт)	<p>Прізвище Ініціали або Назва організації. Назва сторінки [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата або рік видання [оновлено Дата; цитовано Дата]. Доступно: URL</p>	<p>Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; 2012 [updated 2012 June 15; cited 2012 Nov 5]. Available from: http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/Diabetes-Globally/</p> <p>Видавнича служба УРАН. Наукова періодика України [Інтернет]. Київ: Видавнича служба УРАН; 2013 [оновлено 2016 Січ 10; цитовано 2016 Січ 20]. Доступно: http://journals.uran.ua/</p>
Урядові та технічні звіти (друк)	<p>Прізвище Ініціали. Назва звіту. Місце видання: Видавець; Дата видання. Кількість сторінок. Номер звіту.</p>	<p>Rowe IL, Carson NE. Medical manpower in Victoria. East Bentleigh (AU): Monash University, Department of Community Practice; 1981. 35 p. Report No: 4.</p> <p>Нелін ЄН. Високочастотні резонансно-тунельні кристалопоподібні пристрої обробки сигналів. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011. 119 с. Д/б №2332-п.</p> <p>Nelin YeN. Vysokovyribni rezonansno-tunelni krystalopodibni prystroi obrobky syhnaliv. Kyiv: NTUU "KPI"; 2011. 119 s. D/b №2332-p.</p>
Урядові та технічні звіти роботи (онлайн)	<p>Прізвище Ініціали. Назва звіту [Інтернет]. Місце видання: Видавець; Дата видання [цитовано Дата]. Кількість сторінок. Номер звіту. Доступно: URL DOI</p>	<p>Li Z, Zeki R, Hilder L, Sullivan EA. Australia's mothers and babies 2010 [Internet]. Canberra (AU): AIHW; 2012 [cited 2012 Dec 18]. 132 p. Cat. No.: PER 57. Available from: http://aihw.gov.au/publication-detail/?id=60129542376</p> <p>Нелін ЄН. Високочастотні резонансно-тунельні кристалопоподібні пристрої обробки сигналів [Інтернет]. Київ: НТУУ "КПІ"; 2011 [цитовано 2016 Січ 20]. 119 с. Д/б №2332-п. Доступно: http://ela.kpi.ua/handle/123456789/4753</p>
Патент	<p>Прізвище винахідника Ініціали, винахідник; Назва патентовласника, патентовласник. Назва винаходу. Номер патенту*. Дата публікації.</p> <p>*вказати країну</p>	<p>Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent 20020103498. 2002 Aug 1.</p> <p>Глухов ОЗ, Хархота ГІ, Агурова ІВ, Прохорова СІ, винахідники; Донецький ботанічний сад НАН України, патентовласник. Спосіб використання галофітів для демінералізації едафотопів техногенних земель. Патент України № 83384. 2013 Вер 10.</p> <p>Hlukhov OZ, Kharkhota HI, Ahurova IV, Prokhorova SI, vynakhidnyky; Donetsk botanichny sad NAN Ukrainy, patentovlasnyk. Sposib vykorystannia halofitiv dlia demineralizatsii edafotopiv tekhnogenykh zemel. Patent Ukainy № 83384. 2013 Ver 10.</p>

Автор-укладач: Марія Федорець ь

Матеріал опубліковано з видання: Методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець ; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй ; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» ; Українська бібліотечна асоціація. – Київ : УБА, 2016. – Електрон. вид. – 1 електрон. опт. диск (CD-ROM). – 117 с. – ISBN 978-966-97569-2-3.

**ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ ОФОРМЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ
ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В МЕДИЦИНСКОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ
«НЕОНАТОЛОГИЯ, ХИРУРГИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА»
2017 год**

Разделы журнала:

- Организация и перспективы развития перинатальной службы.
- Результаты диссертационных и научно - исследовательских работ:
 - Неонатология
 - Реанимация и интенсивная терапия новорожденных
 - Неонатальная хирургия
 - Перинатальная медицина
 - Педиатрия
 - Медицинская генетика
 - Клиническая фармакология
 - Физиология и патофизиология
 - Морфология и патоморфология
 - Этика, деонтология, перинатальная психология.
- Клинические лекции.
- Аналитические обзорные статьи.
- Новости доказательной медицины.
- Дискуссионный клуб.
- Случаи из практики.
- Рекомендации для внедрения в практику (методические рекомендации, нововведения, информационные письма и т.д.).
 - Новости научной жизни (информация о конференции, состоявшиеся и те, что планируются).
 - Последипломное образование.
 - Очерки об истории специальности.

Для публикации принимаются статьи на украинском, русском и английском языках объемом до 10 страниц (включая таблицы, иллюстрации, резюме, перечень ссылок и т.д.), лекции, обзорные статьи - до 15 страниц, краткие сообщения, рецензии - до 5 страниц, другие материалы (исторические очерки, юбилей) - 2-3 страницы. Шрифт Times New Roman, 12 кегль, интервал - 1,5; поля - по 2,0 см, в редакторе Word версии 7,0 и выше. Не рекомендуется автоматически переносить слова в текстовом редакторе.

Название файла должно соответствовать фамилии первого автора.

К статье прилагаются:

- Официальное направление в установленном порядке с визой руководителя учреждения, в котором выполнена работа, заверенное круглой печатью.
- Вывод биотической экспертизы.
- Данные об авторах (обязательно для всех!):
 - фамилия, имя, отчество;
 - научная степень, ученое звание;
 - место работы, должность;
 - контактные данные: почтовый адрес, контактный номер телефона, e-mail;
 - унифицированный международный идентификатор субъектов научной деятельности (ученых) ORCID ID <http://orcid.org/>
 - Researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
 - авторский идентификатор Author ID (Scopus)
 - электронное фото автора / авторов статьи.
- Декларация об отсутствии/наличии конфликта интересов.
- Декларация об отсутствии плагиата.
- Лицензионный договор на использование произведения.

Формы для заполнения в формате PDF представлены на официальном web-сайте журнала: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Структура статьи

1. В заголовке статьи указывают: УДК (универсальный десятичный классификатор), инициалы и фамилия автора (авторов), название статьи; название организации (учебное заведение, НИИ, ЛПУ и т.д.), где выполнена работа, в именительном падеже, с обязательным указанием ведомственной принадлежности; страну, город.

Данный блок информации должен быть представлен на украинском, русском и английском языках. Фамилии авторов целесообразно указывать так, как в предыдущих публикациях или транслитерацией по системе BGN (Board of Geographic Names) <http://www.slovyuk.ua/services/translit.php>, паспортная транслитерация). Важно указывать официально принятое название организации, где выполнена работа.

2. Расширенное резюме на украинском, русском и английском языках, не более 2 печатных страниц (название статьи, инициалы и фамилии авторов, название учреждения, город, страна и краткая информация о материале рукописи: введение, цель, материалы и методы, результаты исследования, выводы). Шрифт

Times New Roman, 12 кегль, интервал - 1,5; поля - по 2,0 см, в редакторе Word версии 7,0 и выше).

Важно! Расширенное авторское резюме статьи является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и наукометрических базах данных, в которых индексируется журнал. Резюме должно излагать только существенные факты работы, по которым читателю должна быть понятна суть проведенного исследования. В соответствии с этим читатель определяет, стоит ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной информации. Тексты резюме должны быть аутентичными.

Опубликованное резюме будет доступно на сайте Open Journal Systems (OJS) и в электронной базе Украинского научно-образовательной телекоммуникационной сети «УРАН», которая предоставляет доступ для международных поисковых систем.

3. Ключевые слова: на украинском, русском и английском языках (разделительный знак «;»).

4. Текст статьи должен иметь следующие разделы:

- при публикации результатов оригинальных научных исследований - вступление, цель и задачи исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение, выводы, перспективы дальнейших исследований, литература (название разделов должно быть выделено жирным шрифтом);

- лекционные статьи - обоснование темы, план, основная часть (общепринятые подходы к представлению материала), заключительная часть;

- обзорные статьи - авторское решение изложения материала, обобщение (или выводы), рекомендации для развития научного направления и/или практической медицины;

- случаи из практики - авторское решение изложения материала.

Буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть объяснены в тексте при первом упоминании.

5. Таблицы, иллюстрации и графический материал подаются с использованием редакторов WORD с соответствующими ссылками в тексте, их количество должно соответствовать содержанию статьи. Графический материал не должен дублировать материалы таблиц. Графики и схемы не следует перегружать текстовой информацией.

Порядковый номер таблицы указывается в верхнем правом углу; ниже, на следующей строке пишется название таблицы. Порядковый номер рисунка указывается внизу, слева под рисунком. После номера, на той же строке - название рисунка, на следующем - объяснение условных обозначений - цифр, букв и т.п. В подписях к микрофотографиям указывается увеличение и метод окраски.

Цифровые результаты должны быть представлены в международных единицах (СИ). Нельзя употреблять сокращения, которые не являются общепринятыми. Названия фирм, реагентов и оборудования, использованных в работе, подаются в оригинальном написании с уточнением страны производителя.

6. Библиографические ссылки в тексте статьи указываются цифрой в квадратных скобках; номер ссылки - в списке использованной литературы в порядке их цитирования в тексте. Библиография должна содержать, помимо основных работ, публикации последних 5 лет.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются. Автор несет ответственность за правильность представления библиографических данных.

Список литературы печатается на отдельном листе через 1,0 интервал в порядке цитирования в тексте.

Количество цитируемых публикаций в оригинальных статьях не должна превышать 30 литературных источников, в обзорных - 60, в лекциях и других материалах - не более 30. Библиография должна содержать, помимо основных работ, публикации последних 5 лет.

Список литературы должен быть представлен согласно рекомендациям по оформлению ссылок в научных работах по Ванкуверскому стилю (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015 URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

Библиографические списки (References) для международных библиографических и наукометрических баз данных / систем цитирования (Scopus, Web of Science) подаются включая все источники литературы, при этом они должны быть представлены не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом).

В романском алфавите для украиноязычных / русскоязычных источников используется следующая структура библиографической ссылки: автор (транслитерация), название статьи (транслитерация) и перевод названия книги или статьи на английский язык (в квадратных скобках), название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Ukrainian, in Russian).

Транслитерация - механическая передача текста и отдельных слов, написанных одной графической системой средствами другой графической системы, при второстепенной роли звуковой точности, то есть передача одной письменности буквами другой.

Пример системы автоматической транслитерации источников на украинском языке на сайте: <http://www.slovyk.ua/se rvices/translit.php>

Пример системы автоматической транслитерации источников на русском языке на сайте: <http://www.translit.ru>

Все статьи проходят двойное слепое рецензирование.

Статья должна быть выверена орфографически и стилистически. Редакция оставляет за собой право исправления терминологических и стилистических ошибок, устранения иллюстраций, не имеющих прямого отношения к тексту статьи; сокращения текста статьи.

Статьи, присланные авторам для коррекции, в том числе, при неправильном оформлении списка литературы, необходимо вернуть в редакцию не позднее 10 дней после получения. Возвращение статьи в более поздние сроки изменяет предварительную дату её поступления с повторной регистрацией.

Материалы, оформленные с нарушениями требований биоэтической экспертизы, некорректные по содержанию, с грубыми статистическими ошибками, не подлежащими коррекции, возвращаются авторам. В случае отказа в публикации статьи автору отправляется мотивированное письмо. Экземпляр статьи остается в архиве редакции в электронном виде.

Следуя этическим нормам, автор несёт ответственность за то, что представленная рукопись является оригинальным, ранее не опубликованным трудом, и не представлена для публикации в другие издания.

В списке авторов перечислены только те, кто в соответствии с этическими нормами академического сообщества могут считаться авторами.

Редакция журнала осуществляет редактирование и перевод полного текста статьи/ расширенного резюме для сайта Open Journal Systems (OJS) с языка оригинала на английский язык профессиональным переводчиком по индивидуальному заказу автора.

Положение об авторских правах

Авторы, публикуются в этом журнале, соглашаются со следующими условиями:

1. Авторы оставляют за собой право на авторство своей работы и передают журналу право первой публикации данной работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим лицам свободно распространять опубликованную работу с обязательной ссылкой на авторов оригинальной работы и первой публикации работы в этом журнале.

2. Авторы имеют право заключать самостоятельные дополнительные соглашения по неэксклюзивному распространению работы в том виде, в котором она была опубликована этим журналом (например, размещать работу в электронном хранилище учреждения или публиковать в составе монографии), при условии сохранения ссылки на первую публикацию работы в этом журнале.

3. Политика журнала позволяет и поощряет размещения авторами в сети Интернет (например, в хранилищах учреждений или на личных веб-сайтах) рукописи работы (препринта) как до подачи данной рукописи в редакцию, так и во время её редакционной обработки, поскольку это способствует продуктивной научной дискуссии и положительно сказывается на оперативности и динамике цитирования опубликованной работы (див. The Effect of Open Access).

Авторы статьи несут персональную ответственность за раскрытие всех финансовых и личных отношений с учётом вероятного конфликта интересов.

При подаче статьи указываются:

- источники поддержки работы, в т.ч. имена спонсоров, а также объяснения роли данных источников, если таковые имеются (составление дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, составление отчета и принятие решения о представлении материала для публикации) либо заявление о том, что источники поддержки не было либо они не принимали такого участия;

- пояснение характера и степени доступа авторов к результатам публикуемых исследований, в т.ч., является ли доступ постоянным.

Публикационная этика журнала соответствует положению «Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы, подготовке и редактированию биомедицинских публикаций» Международного Комитета Редакторов Медицинских Журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE. <http://www.icmje.org/>)

После выхода номера журнала автор статьи или авторский коллектив (по первому автору) получает 1 экземпляр журнала почтовым переводом.

Электронная версия номеров журнала представлена на официальном web-сайте:

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Материалы для публикации и сопроводительные документы подаются на официальный

сайт журнала: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua.

Контактный телефон ответственного редактора web-сайта журнала:

+38 (050) 5606138 Годованец Алексей Сергеевич

Переписка по вопросам издательской деятельности:

Контактный адрес:

Проф. Годованец Ю.Д.

Журнал «Неонатология, хирургия и перинатальная медицина»

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет»

Театральная площадь, 2; г.Черновцы, 58002. Украина

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Контактный телефон: +38 (050) 6189959

Переписка по вопросам размещения рекламы и информации о лекарственных средствах:

Редакционный отдел ООО «РА« Дольче Вита », руководитель Шейко Ирина Петровна.

Адрес: проулок Бехтеревский, 4-Б, г. Киев, 04053, Украина.

код ЄГРПОУ 37905676,

№ свидетельства плательщика НДС 200007843, ИНН 379056726511

Контактный телефон: 044-3313822

e-mail: rkdvita@gmail.com

Расчетный счет: 26001060743841 в КГРУ ПАО «КБ« Приват Банк », МФО 321842

Подписной индекс журнала «Неонатология, хирургия и перинатальная медицина»: 89773.

Подписка проводится через редакционный отдела журнала. Образец анкеты подписки представлен на сайте ВОО «Ассоциация неонатологов Украины»

Web- сайт: <http://neonat.org.ua/uk/>

Заполненную анкету присылать на e-mail: rkdvita@gmail.com

**REQUIREMENTS FOR REGISTRATION TO SUBMIT
PUBLICATIONS TO THE MEDICAL SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL
«NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE»
2017**

Chapters of the journal:

- Organization and the prospects of perinatal aid development in Ukraine
- Results of theses and scientific-research works:
 - Neonatology
 - Resuscitation and intensive care of newborns
 - Neonatal surgery
 - Perinatal medicine
 - Pediatrics
 - Medical genetics
 - Clinical pharmacology
 - Physiology and pathophysiology
 - Pathomorphology
 - Ethics, deontology, perinatal psychology
- Clinical lectures
- Review articles
- News of evidence-based medicine
- Discussion club
- Practical cases
- Recommendations to be fulfilled in practical work: methodical guidelines, innovations, information letters.
- News of scientific life (information on the conferences already held and those will be held in the following half-year).
 - Postgraduate education of physicians
 - Essays on the history of the specialty.

Articles accepted for publication in English, Ukrainian and Russian should be up to 10 pages (including tables, illustrations, summaries, a list of references, etc.), lectures, reviews - up to 15 pages, brief reports, review articles - up to 5 pages, other materials (historical essays, anniversaries) - 2-3 pages. Times New Roman, 12 pt, spacing - 1.5; margins - 2.0 cm in Word versions 7.0 and higher. Hyphenation is not recommended in the text editor.

The file name should correspond to the name of the first author.

The article is supplied with:

- official letter of referral according to the standard with the signature of the manager of the establishment where the work was conducted certified by a round stamp affixed;
- conclusion of bioethics expertise;
- information about authors:
 - full name,
 - academic degree, academic rank,
 - place of work, position,
 - contact telephone, E-mail and address for correspondence.
 - unified international identifier of scientific activity subjects (scientists) ORCID ID <http://orcid.org/>
 - researcher ID (Web of Science) <http://www.researcherid.com>
 - author's ID (Scopus)
 - author's electronic photo/ authors of the article.
- Declaration of absence / presence of a conflict of interest.
- Declaration on the absence of plagiarism.
- License contract for the use of the work.

Forms for filling in the PDF format are available on the official web-site of the journal (<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>)

Structure of the article

1. The title of the article includes: UDC (universal decimal classifier), initials and author's surname (authors'), the title itself, name of the establishment (educational institution, scientific-research institute, therapeutic-preventive establishments etc.) where the work was performed, town/city, country.

This block should be presented in Ukrainian, Russian and English. Authors' names should correspond to their previous publications or according to BGN system (Board of Geographic Names) <http://www.slovnkyk.ua/services/translit.php>, passport transliteration). Official name of the institution where the work has been conducted should be indicated.

2. Extended summary: no more than 2 printed pages in English, Ukrainian and Russian (title of the article, initials and author's surname, name of the establishment, town/city, country and brief characteristics of the objective, methods and results of the study submitted in manuscript). The text of the summary must be original. Times New Roman, 12 point type, interval - 1,5; margins - 2,0 cm, in the text editing program Word version 7,0 and higher),

It is significant! Extensive summary of the article is the main source of information in Ukrainian and foreign information systems and scientometric data bases where the journal is codified. The summary should include only principal facts of the study explaining the reader the sense of the study performed. According to the content of the summary the reader decides whether the complete text of the article is worth reading and getting more detailed information. The texts of the summary should be authentic.

The summary published will be available on Open Journal Systems (OJS) and in electron data base of the Ukrainian scientific-educational telecommunication network "URAN" offering access for international search engine.

3. Key words: in English, Ukrainian and Russian (separation mark ";").

4. The text of the article should contain the following parts:

when the results of original scientific studies are presented – introduction, objective and tasks of investigation, materials and methods, results and their discussion, conclusions, prospects of further research, references (titles of the chapters should be in black type);

lecture articles – substantiation of the topic, plan, the basic part (according to generally accepted approach to write the material), concluding part;

review articles – authors determine themselves how to present the material, generalization (or conclusion), recommendations for the development of a scientific direction and/or practical medicine;

practical cases - authors determine themselves how to present the material.

Symbols and abbreviations must be explained in the text when first used.

5. Tables, illustrations and diagrams are presented with the use of WORD editors followed by appropriate references in the text, and their number should correspond to the content of the article.

Graphic material should not duplicate tables. Diagrams and schemes should not be overburden with text information.

Ordinal number of the table is indicated in the right upper corner; the title of the table is written lower in the next line. Ordinal number of the figure is indicated on the left under the figure. After the number in the same line – name of the figure, in the next one – explanation of symbols – numerals, letters etc. The notes to microphotos magnification and method of staining are indicated.

Numerical results must be given in international units (CI). Abbreviations not generally accepted are not allowed to be used.

Names of firms, reagents and equipment used in the work are given in original style with specification of the country of a producer.

6. Bibliographic references in the text are given with the corresponding number from the list in square brackets; reference number - in the list of references in the order of their citation in the text. References to unpublished works are not allowed. The author is responsible for the accuracy of bibliographic data.

References are printed on a separate sheet of paper with 1,0 interval in order of their citing in the text.

Number of publications cited in the original papers should not exceed 30 sources, in review articles – 60, lectures and other materials - no more than 30. The bibliography should contain, in addition to major works, the publication of the last 5 years.

The list of bibliographic sources is supplied according to (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015 URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

References for international bibliographic and scientometric data bases/ citing systems (Scopus, Web of Science) are presented including all the literary sources, and they should be written both in original language and Latin (Roman alphabet).

The following structure of references is used for Ukrainian/Russian sources in Roman alphabet: author (transliteration), title of the article (transliteration) and translation of a book or article in English (in square brackets), the name of the source (transliteration), initial data in digital format, indication of the language the article is written in brackets (in Ukrainian, in Russian).

Transliteration is a mechanical presentation of the text and separate words written by means of one graphic system by means of another graphic system, when sound intelligibility is of minor importance, that is, one script is presented by the symbols of another one.

The system of automatic transliteration of sources in the Ukrainian language is found on the site: <http://www.slovnky.ua/services/translit.php>

The system of automatic transliteration of sources in the Russian language is found on the site: <http://www.translit.ru>

The article should be corrected orthographically (spelling) and stylistically. The editorial staff exercise their right to correct terminological and stylistic mistakes, removing illustrations without direct relation to the text of the article, making the text shorter.

The articles sent by the authors for correction, including those with the references not designed properly, should be returned to the editorial board no later than 10 days after it was received. In case the article is returned later, the preliminary date of its receipt is changed with repeated registration.

The materials designed with violation of the requirements of bioethics expertise, incorrect by their content, with gross statistical errors impossible to be corrected, are returned to authors. In case the article is not accepted for publication the author/s receive a motivated letter. The copy is left in the archives of the editorial board. The works that have been already published or sent for other publications are inadmissible.

Following ethical principles the author is responsible for authenticity of a typescript never published or submitted for publication earlier. In the list of authors only those names should be enumerated who according to ethical principles of the academic society can be considered as authors.

The editorial staff of the journal edits and translates a complete text of the article/ extensive summary for the site Open Journal Systems (OJS) from the original language into English by a professional interpreter according to individual order of the author.

Regulations concerning copyright

The authors submitting articles for publication in this journal should agree to the following terms:

1. The authors confer their rights for their authorship and give the right of the first publication to the journal on terms of Creative Commons Attribution License, enabling other officials to distribute a published paper freely with an obligatory reference to the authors of an original paper and the first its publication in the journal.

2. The authors have the right to conclude their own additional agreements concerning non-exclusive distribution of the paper in the form it was published by the journal (for example, to place the paper in the electronic storefront or publish as a part of a monograph) in case the reference concerning the first publication in the journal is indicated.

3. The policy of the journal enables and encourages authors to place the materials of typescript (pre-print) in Internet (for example, in the storefronts of institutions or personal websites) both before the typescript is submitted to the editor staff and during its editorial review, as it promotes a productive scientific discussion and positive responsiveness and dynamics of citing the presented paper (The Effect of Open Access).

Articles are published with statements or supporting documents, such as the ICMJE conflict of interest form, declaring:

- Authors' conflicts of interest; and
- Sources of support for the work, including sponsor names along with explanations of the role of those sources if any in study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing of the report; the decision to submit the report for publication; or a statement declaring that the supporting source had no such involvement; and
- Whether the authors had access to the study data, with an explanation of the nature and extent of access, including whether access is on-going.

The publication ethics of the journal conform to the provision "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Preparation and Editing of Biomedical Publications" of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) <http://www.icmje.org/>

After the journal is issued the author of the article or composite author (by the main author) receives 1 copy of the journal delivered by post.

Electronic version of the journal available on the official web-site: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

Materials for publication and the accompanying documents are sent to the official journal site:

<http://neonatology.bsmu.edu.ua/>

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua.

Contact phone number of the editor-in-chief of web-site: +38 (050) 5606138 Godovanets Oleksiy

Correspondence concerning publishing activities:

Mailing address:

Hodovanets Yulia, MD, Professor

Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University»

2, Teatralna sq.; Chernivtsi, 58002. Ukraine

E-mail: neonatology@bsmu.edu.ua

Contact phone: +38 (050) 6189959

Subscription index of the Journal «Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine»: 89773.



Відповідальний редактор журналу - д.м.н., професор Годованець Ю.Д.
Відповідальний редактор електронної версії журналу в системі OJS - к.м.н. Годованець О.С.
Коректор літературного тексту - Стахова Т.С.
Редагування бібліографічних посилань - Ширенкова А.О.
Редагування англійського тексту – Ушко Т.В.
Дизайн та комп'ютерна верстка – Кудін Н.П.
Фотографії на першій сторінці обкладинки друкуються з дозволу
правовласників

Підписано до друку 02.03.2017. Формат 64X90/9. Папір офсетний
Гарнітура Times New Roman. Друк офсетний.

Ум-друк. арк. 17.0
Тираж 1000 пр. Зам _____
Віддруковано: ТОВ "Типографія "Глосс".
02094 м. Київ, бул. Верховної Ради, буд. 21-а оф.78
тел./факс.: 044 586 43 59

Видавництво «КЖД «Софія»
Свідоцтво ДК № 3397 від 19.02.2009 р.